

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-044840

(43)Date of publication of application : 04.03.1986

(51)Int.Cl.

C07C 50/28
 A61K 31/12
 A61K 31/16
 A61K 31/195
 A61K 31/215
 A61K 31/38
 A61K 31/415
 C07C 66/00
 C07C 69/157
 C07C 69/95
 C07C 83/10
 C07C125/04
 C07C125/067
 C07D233/60
 C07D333/22
 C07D333/24
 C07D521/00

(21)Application number : 60-170520

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 31.07.1985

(72)Inventor : TERA0 SHINJI
MAKI YOSHITAKA

(30)Priority

Priority number : 84JP 8400393
 85JP 8500003

Priority date : 01.08.1984
 08.01.1985

Priority country : WO

WO

(54) QUINONE DERIVATIVE

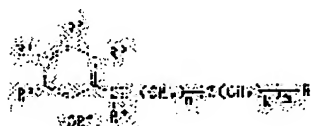
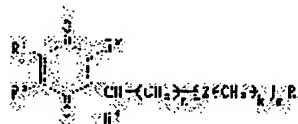
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The quinone derivative or hydroquinone compound of formula I (R1 and R2 are H, methyl or methoxy, or R1 and R2 together form -CH=CH-CH=CH-; R3 is H or methyl; R4 is (substituted) aliphatic group, aromatic group or heterocyclic group; R5 is methyl, methoxy, hydroxymethyl or carboxy; Z is C=C, CH=CH, group of formula II, formula III, etc.; n is 0W10; m is 0W3; k is 0W5).

EXAMPLE: 6-(3,5,6-Trimethyl-1,4-benzoquinon-2-yl)-6-(2-thienyl)hexanoic acid ethyl ester.

USE: Antiasthmatic agent, antiallergic agent or cerebral cardio-vascular system improver.

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared by reacting the compound of formula II (R6 is H, methyl, methoxymethyl, benzyl, etc.; R7 is H, OH, methoxy, methoxymethoxy, etc.) with an oxidizing agent.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑪ 特許出願公開

昭61-44840

④公開 昭和61年(1986)3月4日

7144-4 H
6556-4 H
7055-4 H

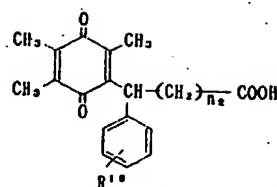
7055-4H※審査請求 未請求 発明の数 3 (全43頁)

②出 願 昭60(1985)7月31日

②1984年8月1日③モナコ(MC)④PCT/JP84/393
②1985年1月8日③モナコ(MC)④PCT/JP85/3

最終頁に続く

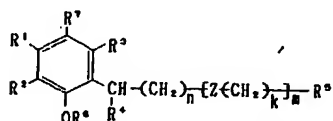
—321—



(I)

(式中 R^1 は水素原子、メチル基、メトキシ基またはフッ素原子を示し、 n は 4 または 5 を示す。) で表わされる特許請求の範囲第 1 項記載のキノン誘導体またはそのヒドロキノン体、

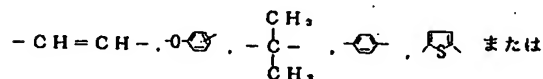
5. 一般式



(II)

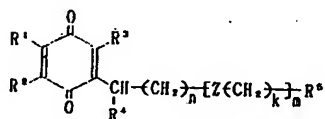
(式中、 R^1, R^2 は同一または異なって水素原子、メチル基またはメトキシ基を示すか、 R^1 と R^2 が互いに結合し R^1 と R^2 で $-CH=CH-CH=CH-$ を示す。 R^3 は水素原子またはメチル基を、 R^4 は置換されていてもよい脂肪族基、芳香族基または異項環基を、 R^5 はメチル基、メトキシ基、置

換されていてもよいヒドロキシメチル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を、 R^6 は水素原子、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、2-テトラヒドロピラニル基を、 R^7 は水素原子、水酸基、メトキシ基、メトキシメチルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-テトラヒドロピラニルオキシ基を、 Z は $-C\equiv C-$ 、



で示される基を示す。 n は 0 ~ 10 の整数を、

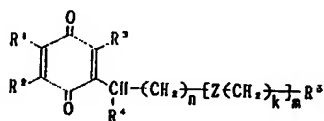
m は 0 ~ 3 の整数を、 k は 0 ~ 5 の整数を示す。ただし m が 2 または 3 のとき、 Z および k は [] 内の繰返し単位において任意に変わりうるものとする。) で表わされる化合物と酸化剤とを反応させることを特徴とする一般式



(I)

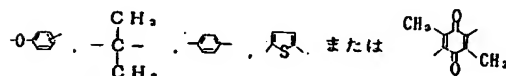
(式中、各記号は前記と同意義である) で表わされるキノン誘導体の製造法。

6. 一般式



(I)

(式中、 R^1, R^2 は同一または異なって水素原子、メチル基またはメトキシ基を示すか、 R^1 と R^2 が互いに結合し R^1 と R^2 で $-CH=CH-CH=CH-$ を示す。 R^3 は水素原子またはメチル基を、 R^4 は置換されていてもよい脂肪族基、芳香族基または異項環基を、 R^5 はメチル基、メトキシ基、置換されていてもよいヒドロキシメチル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を、 Z は $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 、



で示される基を示す。 n は 0 ~ 10 の整数を、 m は 0 ~ 3 の整数を、 k は 0 ~ 5 の整数を示す。ただし m が 2 または 3 のとき、 Z および k は [] 内の繰返し単位において任意に変わりうるものとする。) で表わされるキノン化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分として含んでなる医薬組成物。

7. 抗喘息剤、抗アレルギー剤または脳循環器系改善剤である特許請求の範囲第 5 項記載の医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、気管支喘息、即時性アレルギー、各種炎症、動脈硬化症、感染に基づくエンドトキシンショックなどの治療および予防作用を有する新規なキノン誘導体、その製造法およびそれを含んでなる医薬組成物に関するものであり、医薬の分野において利用できるものである。

〔従来技術〕

従来、気管支喘息の治療または予防を効果的に
行うことは困難であるとされてきた。近年、即時
性過敏症や喘息の重要な化学メディエーターの1
つとして古くより知られていたSRS-A(slow
reacting substance of anaphylaxis)がアラキ
ドン酸の5-リボキシゲナーゼ系代謝産物、すな
わちロイコトリエン類から成ることが明らかにさ
れ注目されている。ロイコトリエン類は、アレル
ギー性あるいは炎症性反応の強力な化学メディエ
ーターであり、肺末梢気道の収縮を主に引き起こ
し、気管支喘息に伴う呼吸困難と関係するものと
考えられている。また、ロイコトリエン類は毛細
血管の透過性増進や強力な白血球の遊走能を有し、
炎症の主な症候の1つである浮腫や細胞浸潤と深
く関係している。また強い血管収縮作用は冠状動
脈不全、狭心症の原因にもつながるものと考えら
れている。このようにロイコトリエン類と病態生
理学との関係が明らかにされるに従って、ロイコ
トリエン類の生合成反応の初発酵素である5-リ

ボキシゲナーゼの阻害剤の重要性が認識されるよ
うになってきている。

すでに5-リボキシゲナーゼ阻害作用を有する
化合物としてフラボン化合物、キノン化合物[米国
特許番号4271083, EPC公開番号NO.21841, 米国
特許番号4358461], カテコール化合物[Clin.
Exp. Pharmacol. Physiol., 8, 654-655 (198
1)], フェノール, フラボン系化合物[Biochem.
Biophys. Res. Commun., 116, 612-618(19
83)], アセチレン系化合物[Enr. J. Biochem.
129, 577-583(1984)]などが知られているが、
これらはいずれも薬物代謝および吸収動態におい
て充分満足されるものではない。

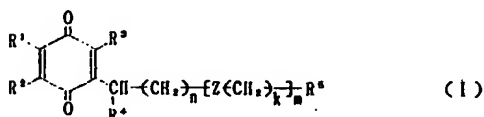
〔発明が解決しようとする問題点〕

本発明は5-リボキシゲナーゼ阻害作用を有す
ることが知られている公知の化合物に比較して代
謝系による不活化が起こりにくくかつすぐれた薬
効持続性を示す新規なキノン化合物を提供するも
のである。

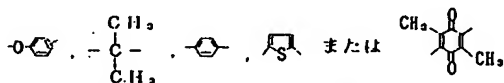
〔問題を解決するための手段〕

本発明は、

1) 一般式



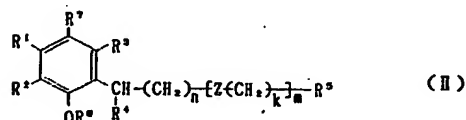
(式中、 R^1, R^2 は同一または異なって水素原子、
メチル基またはメトキシ基を示すか、 R^1 と R^2 が
互いに結合し R^1 と R^2 で $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$
 $\text{H}-$ を示す。 R^3 は水素原子またはメチル基を、
 R^4 は置換されていてもよい脂肪族基、芳香族基ま
たは異項環基を、 R^5 はメチル基、メトキシ基、置
換されていてもよいヒドロキシメチル基、エステ
ル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ
ル基を、 Z は $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、



で示される基を示す。 n は0~10の整数を、 m は0
~3の整数を、 k は0~5の整数を示す。ただし n

が2または3のとき、 Z および k は[]内の繰返
し単位において任意に変わりうるものとする。)で
表わされるキノン誘導体またはそのヒドロキノ
ン体、

2) 一般式



(式中、 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{Z}, k, m$ および n は
前記と同意義であり、 R^6 は水素原子、メチル基、
メトキシメチル基、ベンジル基、2-テトラヒドロ
ピラニル基を、 R^7 は水素原子、水酸基、メトキシ
基、メトキシメチルオキシ基、ベンジルオキシ基、
2-テトラヒドロピラニルオキシ基を示す。)で
表わされる化合物と酸化剤とを反応させることを
特徴とする一般式(I)で表わされるキノン誘導体
の製造法、


および

3) 一般式(I)で表わされるキノン誘導体または

そのヒドロキノン体を有効成分として含んでなる医薬組成物、である。

前記一般式(1)中、R^aで示される脂肪族基としてはたとえばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチルなど炭素数1~4のアルキル基、たとえばビニル、アリルなど炭素数2~4のアルケニル基、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3~7のシクロアルキルなどが、芳香族基としてはたとえばフェニル基、ナフチル基などのアリール基があげられ、異項環基としては酸素原子および硫黄原子の少なくとも一個を環構成原子として含有する5または6員環があげられその具体例としては、たとえばチエニル基(2-チエニル、3-チエニル)、フリール基(2-フリール、3-フリール)などがあげられる。これら芳香族基および異項環基は環上の任意の位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよく、このような置換基

としてはたとえば水酸基、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなど炭素数1~3のアルキル基、メトキシ、エトキシなど炭素数1~3のアルコキシ基、アセチル基、フェニル基、p-トリル基、m-トリル基、ピリジル基(2-ピリジル、3-ピリジル)、3-ピリジルメチル基、ベンゾイル基、メチレンジオキシ基、トリメチレン基、1-イミダゾリール基、1-イミダゾリールメチル基

(-CH₂-)などがあげられる。また脂肪族基がシクロアルキル基である場合はその環状の任意の位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としてはたとえばメチル、エチルなど炭素数1~3個のアルキル基があげられる。

R^aで示されるヒドロキシメチル基は置換されていてもよく、無置換のヒドロキシメチル基の他、たとえばメトキシメチルオキシメチル、アセトキシメチル、ニトロキシメチル、アミノカルボニルオキシメチル、置換アミノカルボニルオキシメチル(例

、メチルアミノカルボニルオキシメチル、エチルアミノカルボニルオキシメチル、ジメチルアミノカルボニルオキシメチル、フェニルアミノカルボニルオキシメチル)、環状アミノカルボニルオキシメチル(例、モルホリノカルボニルオキシメチル、ピペリジノカルボニルオキシメチルなど)などが、エステル化されたカルボキシ基としてはたとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど炭素数2~5のアルコキシカルボニル、たとえばフェノキシカルボニルなどの炭素数7~8のアリールオキシカルボニルがあげられる。R^aで示されるアミド化されたカルボキシ基はそのアミノ基が置換された置換アミノカルボニルでもよくまた環状アミノカルボニルでもよい。置換アミノカルボニルのアミノ基の置換基としてはたとえばメチル、エチル、プロピル、ブチルなど炭素数1~4のアルキル、たとえばフェニル、ナフチルなど炭素数6~10のアリール(これらはさらに環状の任意の位置にたとえばヒドロキシル、アミノ、ニトロ、ハロ

ゲン、メチル、メトキシなどの置換基を有していてもよい)、ヒドロキシ基などがあげられ、アミド化されたカルボキシ基の具体例としてはたとえばアミノカルボニル、炭素数2~4個のモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル(メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル)、フェニルアミノカルボニル、置換フェニルアミノカルボニル(p-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル、p-メトキシフェニルアミノカルボニル、m-クロロフェニルアミノカルボニル)、ジフェニルアミノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル、N-ヒドロキシ-N-メチルアミノカルボニル、N-ヒドロキシ-N-フェニルアミノカルボニルなどがあげられる。環状アミノカルボニルとしてはたとえばモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニルなどがあげられる。

一般式(1)中R^aがカルボキシ基である化合物およびそのヒドロキノン体はたとえばアルカリ金属(例、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類金

炭(例、カルシウム、マグネシウム)などの塩であつてもよい。

本発明に係る一般式(Ⅰ)で表わされる化合物は、一般式(Ⅱ)で表わされる化合物に酸化剤を反応させることによって製造することができる。

一般式(Ⅱ)で表わされる化合物の酸化は、式(Ⅱ)における R^* および R' によって使用する酸化剤の種類と反応条件が異なる。

一般式(Ⅱ)において R^* および R' が水素原子である化合物、すなわちフェノール化合物は、フレミー塩(Fremy's salt)を酸化剤として用いることによって容易にキノン化合物(Ⅰ)に導くことができる。この場合フレミー塩の使用量は化合物(Ⅱ)1モルに対して2~4モル程度であり、溶媒としてはメタノール、アセトニトリル、エタノール、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンおよびこれらの含水溶媒などが好ましく用いられる。反応温度は10~80℃で、反応時間は通常2~10時間程度である。

一般式(Ⅱ)において R^* が水素原子で R' が水酸

一般式(Ⅱ)において R^* がメチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、2-テトラヒドロピラニル基で R' がメトキシ基、メトキシメチルオキシ基、ベンジロキシ基、2-テトラヒドロピラニロキシ基である化合物、すなわちヒドロキノンジエテル化合物は、酸化銀(AgO)または硝酸第2セリウムアンモニウム(以後CANと略称する)を酸化剤として用いることによって容易にキノン化合物(Ⅰ)に導くことができる。酸化銀(AgO)が使用される場合は水または含水有機溶媒(例、ジオキサン、アセトニトリル)中、硝酸存在下に-10℃から30℃の温度範囲で行われる。また、CANを酸化剤として用いる場合は、含水有機溶媒(例、アセトニトリル、メタノール)、特に含水アセトニトリル中、CAN単独あるいはCANとピリジン-2,6-ジカルボン酸N-オキシド、ピリジン-2,4,6-トリカルボン酸もしくはピリジン-2,6-ジカルボン酸などとの共存下に行うことによって実施される。CANと上記ピリジンカルボン酸類との混合割合は通常約1:1(モル当量)が適当

基である化合物、すなわちヒドロキノン化合物は緩やかな酸化剤たとえば、空気、酸素、フレミー塩、塩化第2鉄、硫酸第2鉄、過酸化水素、過酸などを用いて容易にキノン化合物(Ⅰ)に導びくことができる。これらの反応は通常溶媒の存在下に行われ、該溶媒としては、たとえばメタノール、アセトニトリル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンおよびこれらの有機溶媒と水からなる含水溶媒系が挙げられる。空気または酸素を酸化剤に用いる場合は反応溶液のpHを中性から弱アルカリ性(pH7.0からpH9.0)に保って行なわれる。pHを保つためには適当な緩衝溶液(例、リン酸緩衝液)が用いられる。反応温度は-10℃から30℃で反応時間は通常24時間までである。

酸化剤として塩化第2鉄、硫酸第2鉄、フレミー塩、過酸化水素、過酸(例、過酢酸、パークロロ過安息香酸)が用いられる場合、酸化剤の使用量は化合物(Ⅱ)1モルに対して1~4モル程度が好ましい。反応温度が-10℃~30℃で反応時間は通常1時間までである。

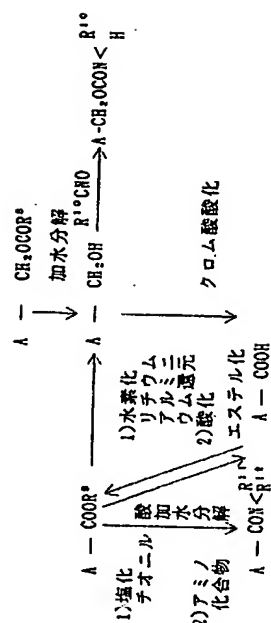
である。反応温度は-5℃から30℃程度である。

一般式(Ⅰ)中Zが $-CH=CH-$ である化合物は一般式(Ⅰ)中Zが $-C\equiv C-$ である化合物を還元することによって製造することもできる。この反応は通常メタノール、エタノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中、キノリンおよびリンドラー触媒を用いて部分還元することによって行なわれる。触媒の使用量は原料化合物1モルに対して1/50~1/5(重量)程度であり、キノリンは触媒重量当り1/10~2(重量)程度用いられる。反応温度は10℃~30℃であり、反応時間は1~4時間程度である。

一般式(Ⅰ)中 R^* がカルバモイルオキシメチル基、N-置換カルバモイルオキシメチル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、N-置換ヒドロキシアミノカルボニル基、ヒドロキシメチル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、置換アミノカルボニル基である化合物は、 R^* がヒドロキシメチル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基またはアシルオキシメチル基

である化合物から下記に示すそれ自体公知の反応
によって導びくことができる。

(以下余白)

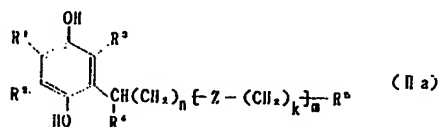


[式中、Aは $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \text{O} \\ \text{R}^2 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \text{O} \\ \text{R}^4 \end{array} \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{Z}(\text{CH}_2)_k \text{R}^5$ (但し、

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, n, m, k$, および Z は上記と同意義)を、 R^5 および R^6 は C_{1-6} のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル)を、 R^7 は C_{1-7} の低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル)またはアリール基(例、フェニル、ナフチル)を、 R^8 および R^9 は水素原子または R^{10} で示される基を示す]

かくして製造されるキノン化合物(I)は、自体公知の分離、精製手段(例、クロマトグラフィー、結晶化法)などにより単離採取することができる。

本発明のキノン化合物(I)のヒドロキノン体は一般式



(式中、各記号は前記と同意義である)で表わされる、該キノン化合物とヒドロキノン体との間にキノン核およびヒドロキノン核において化学的あるいは生化学的酸化および還元反応により容易に相互変換が可能である。一般にヒドロキノン体(IIa)は酸素、空気などによって酸化されやすいため、通常安定な化合物としてヒドロキノン化合物(IIa)はキノン化合物(I)として取り扱われる。ヒドロキノン化合物(IIa)とキノン化合物(I)の間には化学的および生化学的に相互変換が容易であることから、キノン化合物(I)とヒドロキノン化合物(IIa)は生理的条件下において薬理作用を発現するばあいは等価な性質を有するものとみなすことができる。

キノン化合物(I)は、例えば緩和な還元剤であるナトリウムヒドロサルファイト、酸性亜硫酸ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムを用いてそれ自体常法公知の方法で還元することによって容易にヒドロキノン化合物(IIa)に導びくことができる。

キノン化合物(I)および(II a)は、構造上キノン核側鎖アルファ(α)炭素において不斉中心をもつため光学活性を有する化合物が存在する。従って本発明化合物(I)および(II a)は光学活性化合物およびラセミ化合物のいずれも含むことを意味する。

本発明化合物(I)および(II a)は、多価不飽和脂肪酸(リノール酸、γ-リノレン酸、α-リノレン酸、アラキドン酸、ジホモγ-リノレン酸、エイコサペンタエン酸)の代謝改善、特に過酸化脂肪酸の生成抑制作用(抗酸化作用)あるいは5-リボキシゲナーゼ系代謝産物(例、ロイコトリエン類、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸、5-パーオキシエイコサテトラエン酸、リボキシ類など)の生成抑制作用を有し、しかも毒性、副作用は極めて低い。したがって本発明の化合物(I)および(II a)は哺乳動物(マウス、ラット、ウサギ、サル、馬、人など)に対して気管支喘息、乾せん、炎症、即時性アレルギー、動脈硬化、アテローム変性動脈硬化、脂肪肝、肝炎、肝硬変、過敏症肺臓炎、免疫不全、

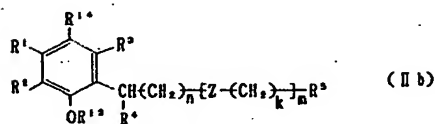
細菌感染抵抗性低下などの諸疾患に対して治療および予防効果が期待され、たとえば抗喘息剤、抗アレルギー剤、乾せん治療剤、脳循環系改善剤、冠状動脈硬化予防剤、免疫調整剤、細菌感染防御増進剤、プロスタグランジン-トロンボキサン代謝改善剤、脂肪肝、肝炎、肝硬変、過敏症肺臓炎治療剤などの医薬として有用である。また一般式(I)中R⁴がイミダゾール基を含む基である場合その化合物およびそのヒドロキノンは上記作用の他にトロンボキサン合成酵素阻害作用を有し、たとえば血栓症心筋梗塞、脳梗塞、心不全、不整脈などの予防、治療のために抗血栓剤としても用いることができる。

本発明化合物は毒性が低く、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容される担体、賦形剤などと混合した医薬組成物[例、錠剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤]として経口的もしくは非経口的に安全に投与することができる。投与量は投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、たとえ

ば、成人の喘息患者に対して経口投与する場合、通常1回量として約0.1mg/kg~20mg/kg体重程度、好ましくは0.2mg/kg~10mg/kg体重程度を1日1~2回程度投与するのが好都合である。

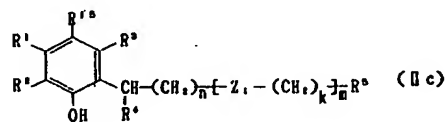
本発明の化合物(I)および(II)はキノン核またはヒドロキノンの側鎖のアルファ(α)位の炭素にかさ高い基を有し、この特徴ある構造により生体内代謝による不活化反応を受けにくくし、公知のキノン化合物に比べて血中での薬剤有効濃度を長時間維持することができ、低薬用量で優れた薬効を示す。またR⁴がイミダゾール基を含有する機能団基である場合は5-リボキシゲナーゼおよびトロンボキサン合成酵素を同時に特異的に2重の阻害効果を示すため、循環器系薬剤としての適用には好都合である。

化合物(II)は下記のいずれかの方法によって製造することができる。化合物(II a)は一般式

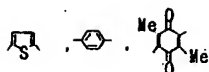


(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Z、k、m および n は前記と同意義であり、R¹⁰はメトキシメチル基、ベンジル基、2-テトラヒドロピラニル基を、R⁴は水素原子、メトキシメチルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-テトラヒドロピラニルオキシ基を示す。)で表わされる化合物をそれ自体公知の酸性加水分解または接触還元して脱保護することによって得ることができる。

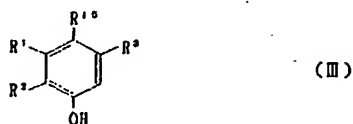
化合物(II)中、一般式



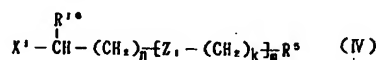
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、k、m および n は前記と同意義であり、R¹⁰は水素原子または水酸基

を、またZは  を示す。)

で表わされる化合物は一般式



(式中、各記号は前記と同意義である。)で表わされる化合物と一般式

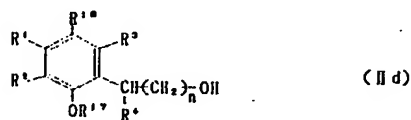


(式中、k, n, R⁹およびZは前記と同意義であり、X'は水酸基、アセトキシ基、低級アルコキシまたはハロゲン原子をまたR¹⁰はR⁹で示される基またはメトキシ基を示す。)で表わされる化合物とを酸触媒の存在下縮合させることにより得ることができる。

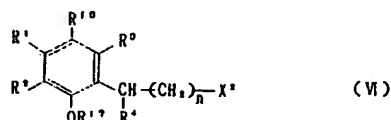
また化合物(IIc)中、R⁹がカルボキシ基である化合物は化合物(III)と一般式

は好ましくは無酸素条件下で行われる。無酸素条件下での反応ではフェノール性またはヒドロキノン化合物(IIc)が得られる。

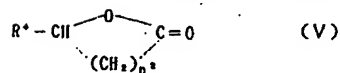
化合物(IIb)は一般式



(式中、R¹, R⁹, R¹⁰, R¹¹およびnは前記と同意義であり、R¹¹はメチル基、ベンジル基、2-テトラヒドロピラニル基またはメトキシメチル基を、およびR¹⁰は水素原子、メトキシ基、ベンジロキシ基、2-テトラヒドロピラニロキシ基またはメトキシメチロキシ基を示す。)で表わされる化合物をハロゲン化することにより一般式



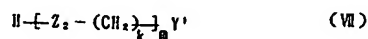
(式中、R¹, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³およびnは前記




(式中、R^{*}は前記と同意義であり、nは2または3を示す。)で表わされる化合物とを酸触媒の存在下縮合することによっても得ることができる。本縮合反応は無極性溶媒(例、メチレンクロライド、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、イソプロピルエーテル、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン)中、酸触媒(例、三フッ化ホウ素エチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、塩化スズ、p-トルエンスルホン酸、D-カンファースルホン酸など)の存在下に10-100℃の温度範囲で行われる。

本縮合反応は、化合物(III)の溶媒に対する溶解性および酸触媒と化合物(IV)あるいは(V)の反応性に依存するため反応触媒を化合物(III)、(IV)および(V)の組み合わせに応じて適宜変える必要がある。使用する酸触媒の量は化合物(III)に対して1/20モルから3.0モル程度の範囲である。本反応


と同意義であり、X'はハロゲン原子を示す。)で表わされる化合物を得、ついでこれを塩基の存在下一般式



(式中、kおよびnは前記と同意義であり、Y'は水素原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基または2-テトラヒドロピラニルオキシ

基をまたZは $-C \equiv C-$ および $-O-$  を示す。)で表わされる化合物と縮合反応させること

によって製造することができるこの縮合反応は化合物(VII)におけるZによって反応条件が異なる。例えばZが $-C \equiv C-$ 基である場合、塩基性試薬としてn-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミドなどが用いられ

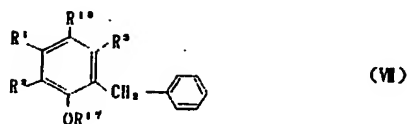
る。一方、Zが $-O-$  基である場合は炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムなどが使用される。

また一般式(II)中、Zが $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ でkが0で

R⁴がカルボキシ基またはアルコキシカルボニル基である化合物は化合物(VI)とイソ酪酸エステルとを塩基の存在下に縮合させることによっても製造することができる。この場合塩基としてはリチウムイソプロピルアミドが好ましく用いられる。この反応は無水溶媒(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)中不活性気体(例、アルゴン、ヘリウム、窒素)の雰囲気下に-40℃～30℃の温度範囲で行われる。

化合物(II d)は化合物(II c)のフェノール性またはヒドロキノンの水酸基をメチル化、ベンジル化、2-テトラヒドロピラニル化あるいはメトキシメチル化のいずれかの反応に付したのち水素化リチウムアルミニウムによるそれ自体常法公知の還元アルコール化反応によって製造することができる。

また化合物(II d)は一般式



(式中、R¹, R², R³, R¹³およびR¹⁴は前記と同意義である。)で表わされる化合物に、一般式

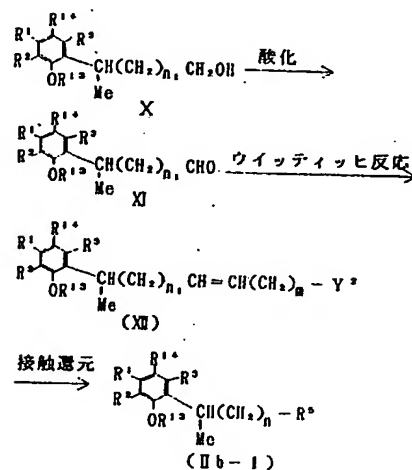


(式中、X^aおよびnは前記と同意義であり、Y^aは水素原子、水酸基、2-テトラヒドロピラニルオキシ基、カルボキシ基または-C(CH₃)₂COOHで示される基を示す。)で表わされる化合物を反応させることにより製造することができる。

化合物(VII)と化合物(IX)との反応は、化合物(VII)を強塩基(例、n-ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなど)の存在下にベンジル基のメチレン基をアニオンとし、これにω-ハロゲンアルキル誘導体(IX)を反応させることによって化合物(II d)が得られる。本反応は

無水のテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン中テトラメチルエチレンジアミンの存在下に0℃から70℃の温度範囲で行われる。好ましい反応温度条件は室温から65℃の範囲である。

化合物(II b)において、R⁴がメチル基で、nが0で表わされる化合物(II b-1)はそれ自体公知の反応に従って製造することができる。



(式中、R¹, R², R³, R¹³, R¹⁴, n, Y^aおよびR⁵は前記と同意義であり、n, mは1～5までの整数を示す。)

[発明の効果]

本発明に係る新規キノン誘導体は多価不飽和脂肪酸の代謝改善、特に過酸化脂質の生成抑制作

用(抗酸化作用)あるいは5-リボキシゲナーゼ系代謝産物の生成抑制作用を有し、抗喘息剤、抗アレルギー剤、脳循環系改善剤など医薬品として有用である。

〔実施例〕

実施例1 (化合物番号1)

2,3,5-トリメチルヒドロキノン(3.1g,0.02モル)と6-アセトキシ-6-(2-チエニル)ヘキサ酸エチル(5.6g,0.02モル)のトルエン溶液(50ml)にD-カンファー-10-スルホン酸(0.1g)を加え、60℃で6.5時間加熱撹拌した。冷却後、反応液にエタノール(100ml)と10%塩化第2鉄水溶液(20ml)を加え10分間撹拌した。反応物をイソプロピルエーテルで抽出し、有機層を水洗、乾燥(硫酸マグネシウム)後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル-ヘキサン(1:1)で溶出すると6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-(2-チエニル)ヘキサ酸エチル(5.6g,76%)が得られた。物性および核磁気共鳴

スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて、化合物番号2から8が製造された。

実施例2 (化合物番号9)

2,3,5-トリメチルヒドロキノン(3.1g,0.02モル)と8-アセトキシ-8-フェニルオクタン酸(6.0g,0.021モル)をトルエン(80ml)に加え撹拌しながら三ふっ化ほう素エチルエーテル(0.3ml)を室温で滴下した。反応液は室温で4日間かくはんした後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン(50ml)に溶かし10%塩化第2鉄水溶液を加えてキノン体にまで酸化した。生成物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層は水洗乾燥後減圧濃縮し、得られた粗成物をシリカゲルカラムに付し、イソプロピルエーテルで溶出し、キノン体をイソプロピルエーテルで再結晶すると8-フェニル-8-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)オクタン酸(5.8g,78%)が得られた。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号10から19および50,51が製造された。

実施例3 (化合物番号20)

2-メチル-1,4-ナフトヒドロキノン(3.6g,0.02mole)と6-エトキシ-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサ酸(5.6g,0.021モル)のトルエン溶液(50ml)にD-カンファー-10-スルホン酸(0.1g)を加え60℃で18時間加熱撹拌した。冷却後、溶媒を減圧で留去し、ついでテトラヒドロフラン(20ml)を加えた。これに10%塩化第2鉄水溶液を加え10分間撹拌したのち、反応物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテルで溶出すると6-(3-メチル-1,4-ナフトキノ-2-イル)-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサ酸(3.5g,45%)が得られた。本品はイソプロピルエーテルで再結晶を行った。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号21が製造された。

実施例4 (化合物番号22)

2,3,5-トリメチルヒドロキノン(3.1g,0.02

モル)と6-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサ酸(5.0g,0.021モル)のトルエン溶液(60ml)にD-カンファー-10-スルホン酸(0.1g)を加え70℃で20時間加熱撹拌した。反応液は減圧で溶媒を留去したのちテトラヒドロフラン(50ml)を加えてとかし、さらに10%塩化第2鉄水溶液を加えて室温で10分間撹拌した。反応物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテルで溶出すると6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサ酸(5.1g,76%)が得られた。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号23から34および68が製造された。

実施例5

ヒドロキノン(0.5g,4.5ミリモル)と4-フェニルブチロラクトン(0.8g,4.9ミリモル)の1,2-ジクロルエタン溶液(20ml)に塩化アルミニウ

ム(0.7g, 5.2ミリモル)を加え60℃で3時間加熱攪拌した。冷却後、反応液に2N-塩酸(40ml)を加え10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル酢酸エチル(1:1)で溶出すると4-フェニル-4-(1,4-ジヒドロキシ-2-フェニル)酪酸(0.6g, 49%)が得られた。油状物質 核磁気共鳴スペクトル: δ 2.43(4H), 4.24(1H), 6.60(3H), 7.30(5H)

実施例6 (化合物番号35)

2,3,5-トリメチルヒドロキノン(1.5g, 0.01モル)の1,2-ジクロルエタン溶液(20ml)に塩化アルミニウム(1.4g, 0.01モル)を加え80℃に加熱した。この混合溶液に4-フェニルブチラクトン(1.6g, 0.01モル)の1,2-ジクロルエタン溶液(10ml)を2時間にわたって滴下し、さらに18時間同条件で反応を行った。冷却後、反応液に2N-塩酸(40ml)を加えて10分間攪拌し、反応物をイソプロピルエーテルで抽出した。有機層は水洗、乾

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテルで溶出すると5-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-5-フェニル吉草酸(6.5g, 57%)が得られた。本品はイソプロピルエーテル-酢酸エチルで再結晶を行った。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号39が製造された。

実施例8 (化合物番号41)

4-フェニル-4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)ブタン酸(1.2g)をエタノール(50ml)に溶かし、塩化チオニル(0.4ml)を加え室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、イソプロピルエーテルに残渣をとかし、有機層を水洗、乾燥後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物をイソプロピルエーテルで溶出すると4-フェニル-4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)ブタン酸エチル(1.1g, 84%)が得られた。物性および核磁気共鳴スペクトルデータ

乾燥後溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン(30ml)に溶かし、10%塩化第2鉄水溶液(5ml)を加えて10分間室温で攪拌した。反応物を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水洗、乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに付し、イソプロピルエーテルで溶出すると4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-4-フェニル酪酸(1.2g, 38%)が得られた。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号36から38が製造された。

実施例7 (化合物番号40)

2,3-ジメトキシ-6-メチル-1,4-ヒドロキノ-5(5.5g, 0.03モル)と5-フェニル-5-バレロラクトン(5.3g, 0.03モル)のトルエン溶液(80ml)に室温で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(0.25ml)を滴下した。反応液を20時間50℃で攪拌したのち、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(20ml)に溶かし、10%塩化第2鉄水溶液(10ml)を加え10分間攪拌した。反応物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテルで溶出すると5-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-5-フェニル吉草酸(6.5g, 57%)が得られた。本品はイソプロピルエーテル-酢酸エチルで再結晶を行った。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号42が製造された。

実施例9 (化合物番号43)

2-メチル-1,4-ヒドロナフトキノ-3(3.5g, 20mmol)と1,6-ジアセトキシヘキシルベンゼン(6.0g, 21mmol)のトルエン溶液(100ml)に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(0.5ml)を加え、60℃で20時間攪拌した。溶媒を留去後テトラヒドロフラン(50ml)に溶かし、10%塩化第2鉄水溶液を加え、室温で10分間反応を行った。反応物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1)で溶出すると6-アセトキシ-1-(3-メチル-1,4-ナフトキノ-2-イル)-1-フェニルヘキサン(3.0g, 38%)が得られた。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号44が製造された。

実施例10 (化合物番号45)

7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチ

ルフェニル)-7-フェニルヘプタノール(1.85g, 5.0mmole)をアセトニトリル(12ml), 水(6ml)の混合溶液に溶解し、氷冷下、冷却した硝酸第二セリウムアンモニウム(8.22g, 5×3 mmole)50%アセトニトリル水(16ml)溶液を20分にわたって滴下。さらに20分水冷かくはんを続けた後、アセトニトリルを減圧留去。残渣にイソプロピルエーテルを加え抽出。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル溶出)、7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニルヘプタノール(1.53g, 90%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号9, 10, 35, 36, 46~55, 64~67が製造された。

実施例11 (化合物番号56)

7-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)-7-フェニルヘプタノール2.01g (5.0mmole), 2,6-ピリジンジカルボン酸 2.51g

mmole)にトルエン(10ml)を加え、室温かくはん。トリフルオロ酢酸1.38g(3.68×3.3 mmole)を5分で滴下。5分後、反応温度を40℃にあげ、35~40℃で3時間かくはん。水を加え不溶物をろ別し、ろ液にイソプロピルエーテルを加え、抽出。有機層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製してイソプロピルエーテル溶出)、6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-フェニルヘキシルカーバメイト0.79g(58%, イソプロピルエーテル再結)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号59が製造された。

実施例13 (化合物番号60)

ジクロルメタン(10ml)に溶解した6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-フェニルヘキサノール(0.98g, 3.0 mmole), イソシアン酸メチル(0.17g, 3.0mmole)に室温下、塩化第二スズ $35 \mu\text{l}$ ($3 \times 1 / 10$ mmole)を

(5×3 mmole)に、アセトニトリル(12ml), 水(6ml)の混合溶媒を加え、氷冷下、冷却した硝酸第二セリウムアンモニウム8.22g (5×3 mmole)の50%アセトニトリル水(16ml)溶液を20分にわたって滴下。さらに20分水冷下かくはんを続けた後、不溶物をろ別し、アセトニトリルを減圧留去。残渣にイソプロピルエーテルを加え抽出。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル/酢酸エチル溶出)、7-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニルヘプタノール1.56g (84%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号57が製造された。

実施例12 (化合物番号58)

6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-フェニルヘキサノール1.20g(3.68mmole), シアン酸カリウム0.90g(3.68×3

加え、30分かかくはん。水を加え反応を止め、抽出。ジクロルメタン層をとり出し食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル溶出)、N-メチル 6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-フェニルヘキシルカーバメイト1.09g(95%, イソプロピルエーテル再結)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号61が製造された。

実施例14 (化合物番号62)

7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニル-2-ヘプチン-1-オール(1.01g, 3.0mmole)の酢酸エチル(20ml)溶液に、リンドラ-触媒(90mg), キノリン($15 \mu\text{l}$)を加え、室温下、接触還元を行った。3時間では水素の吸収(13ml)が止まったところで反応を止め、触媒をろ別。酢酸エチルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付

し、精製して(イソプロピルエーテル溶出)、(2)-7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニル-2-ヘプテン-1-オール(0.95g, 94%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。

実施例15 (化合物番号52)

7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニル-2-ヘプテン-1-オール(1.01g, 3.0mmole)のアセトン(15ml)溶液に室温下、ジョーンズ試薬(2.25ml)を15分で滴下。さらに30分室温でかくはん後、アセトンを減圧留去。残渣にイソプロピルエーテル、水を加えて抽出。イソプロピルエーテル層を取り出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をイソプロピルエーテルで再結して、7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニル-2-ヘプテン酸(0.71g, 68%)を得た。

物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。

に示した。

実施例17 (化合物番号88)

6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-(2-チエニル)ヘキサノ酸エチル(1.7g, 4.5mmole)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に6N塩酸(10ml)を加え、70℃にて17時間加熱撹拌した。冷却後、イソプロピルエーテルを加え、有機層を2回水洗した。有機層を乾燥後減圧濃縮。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1)で溶出させ、イソプロピルエーテルより再結晶すると6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-(2-チエニル)ヘキサノ酸(1.1g, 70%)が得られた。

物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。

実施例18 (化合物番号73)

10-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-10-フェニルデカン酸メチル(2.4g, 6mmole)を含むテトラヒドロフラン溶液(50ml)

実施例16 (化合物番号63)

4-[7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニルヘプトキシ]安息香酸0.92g(2.0mmole)ジクロルメタン(10ml)溶液に、塩化チオニル0.44ml(2×3mmole)、ジメチルホルムアミド(8μl)を加え、40℃で1時間かくはん。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、水冷。ヒドロキシルアミン塩酸塩0.21g(2×1.5mmole)を加えた後、炭酸水素ナトリウム0.34g(2×2mmole)水(5ml)溶液を加えた。15分水冷かくはんを続けた後、テトラヒドロフランを減圧留去。残渣に酢酸エチルを加え抽出。酢酸エチル層を取り出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(酢酸エチル溶出)、4-[7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニルヘプトキシ]ベンゾヒドロキサム酸(0.86g, 91%)を得た。

物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1

1)に水素化リチウムアルミニウム(1.0g, 27mmole)を加え続いて60℃で3時間加熱撹拌した。反応液を冷却後水を加えて反応を止め、2N塩酸を加えてpH4.0にした。これに10%塩化第2鉄水溶液(5ml)を加え室温で10分間反応した。反応液に酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1)で溶出させると10-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-10-フェニルデカン-1-オール(2.0g)が得られた。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号74から84が製造された。

実施例19 (化合物番号69)

6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-フェニルヘキサノ酸(0.7g, 2mmole)を含む1,2-ジクロルエタン(10ml)溶液に塩化チオニル(2ml)を加え、1時間60℃で撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を1,2-ジ

クロロエタン(20ml)に溶解した。これにヒドロキシルアミン塩酸塩(0.5g)を加え続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え生成物を抽出し、有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しイソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1)で溶出し、目的物をイソプロピルエーテル-酢酸エチルより再結晶すると6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-6-フェニルヘキサンヒドロキサム酸(0.7g,96%)が得られた。物性および核磁気共鳴スペクトルは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号70から72が製造された。

実施例20 (化合物番号71)

1-アセトキシ-6-(3-メチル-1,4-ナフトキノ-2-イル)-6-フェニルヘキサン(2.8g,7.2mmole)を含むテトラヒドロフラン溶液(20ml)に6N塩酸(20ml)を加え5時間70℃で加熱攪拌した。冷却後酢酸エチルを加え有機層を分離し、

有機層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1)で溶出し、目的物をイソプロピルエーテルから再結晶すると1-ヒドロキシ-6-(3-メチル-1,4-ナフトキノ-2-イル)-6-フェニルヘキサン(2.1g)が得られた。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表1に示した。本実施例に準じて化合物番号75, 79, 81が製造された。

以下、上記実施例に準じて製造した化合物の物性および核磁気共鳴スペクトルを表1に示す。なお、融点は未補正である。

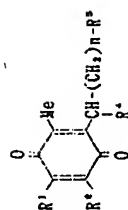


表 1

化合物 番号	濃縮し た実施 番号	R ¹	R ²	R [*]	n	組成式	融点 (℃) 物性
1	1	Me	Me	COOEt	4	C ₂₁ H ₂₄ O ₄ S	油状
2	1	Me	Me	COOEt	4	C ₂₃ H ₂₆ O ₄	油状
3	1	-CH=CH- CH=CH-	COOEt	COOEt	4	C ₂₃ H ₂₄ O ₄ S	37-38
4	1	Me	COOEt	COOEt	8	C ₂₅ H ₂₈ O ₄	油状
5	1	-CH=CH- CH=CH-	COOEt	COOEt	4	C ₂₅ H ₂₆ O ₄	油状

表 1 (つづき)

6	1	MeO	MeO	COOEt	4	C ₂₁ H ₂₄ O ₄ S	油状
7	1	MeO	MeO	COOEt	4	C ₂₃ H ₂₆ O ₄	油状
8	1	MeO	MeO	COOEt	8	C ₂₅ H ₂₈ O ₄	油状
9	2,10	Me	Me	COOH	6	C ₂₃ H ₂₄ O ₄	94-95
10	2,10	Me	Me	COOH	4	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	125- 126
11	2	Me	Me	COOH	8	C ₂₅ H ₂₆ O ₄	48-50
12	2	-CH=CH- CH=CH-	COOH	COOH	4	C ₂₅ H ₂₄ O ₄	169- 170

表1(つづき)








13	2	-CH=CH- CH=CH-		COOH	4	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S	159- 160
14	2	-CH=CH- CH=CH-		COOH	6	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	99- 100
15	2	-CH=CH- CH=CH-		COOH	8	C ₁₇ H ₁₀ O ₂	46-47
16	2	MeO MeO		COOH	4	C ₁₁ H ₁₀ O ₂	73-74
17	2	MeO MeO		COOH	4	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S	51-52
18	2	MeO MeO		COOH	6	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	79-80
19	2	MeO MeO		COOH	8	C ₁₅ H ₁₀ O ₂	49-50

表1(つづき)








20	3	-CH=CH- CH=CH-		COOH	4	C ₁₁ H ₁₀ O ₂	55-56
21	3	Me Me		COOH	5	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	126- 127
22	4	Me Me		COOH	4	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	74-75
23	4	Me Me		COOH	5	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	110- 111
24	4	Me Me		COOH	5	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	133- 135
25	4	Me Me		COOH	6	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	油状
26	4	-CH=CH- CH=CH-		COOH	5	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	144- 145

表1(つづき)








27	4	-CH=CH- CH=CH-		COOH	5	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	183- 184
28	4	-CH=CH- CH=CH-		COOH	5	C ₁₇ H ₁₀ O ₂	121- 122
29	4	-CH=CH- CH=CH-		COOH	6	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	油状
30	4	MeO MeO		COOH	4	C ₁₁ H ₁₀ O ₂	油状
31	4	MeO MeO		COOH	5	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	92-93
32	4	MeO MeO		COOH	6	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	油状
33	4	Me Me		COOH	5	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S	77-78

表1(つづき)








34	4	-CH=CH- CH=CH-		COOH	5	C ₁₃ H ₁₀ O ₂ S	104- 105
35	6,10	Me Me		COOH	2	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	142- 143
36	6,10	Me Me		COOH	3	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	144- 145
37	6	-CH=CH- CH=CH-		COOH	2	C ₁₁ H ₁₀ O ₂	88-89
38	6	-CH=CH- CH=CH-		COOH	3	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	157- 158
39	7	MeO MeO		COOH	2	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	127- 128
40	7	MeO MeO		COOH	3	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	100- 101

表1(つづき)








41	8	Me	Me		COOEt	2	$C_{21}H_{22}O_2$	64-65
42	8	-CH=CH- CH=CH-			COOEt	2	$C_{23}H_{24}O_2$	97-98
43	9	-CH=CH- CH=CH-			OAc	5	$C_{23}H_{24}O_2$	油状
44	9	-CH=CH- CH=CH-			OAc	5	$C_{24}H_{26}O_2$	油状
45	10	Me	Me		OH	6	$C_{22}H_{24}O_2$	油状
46	10	Me	Me		OH	3	$C_{21}H_{22}O_2$	油状
47	10	Me	Me		OH	5	$C_{21}H_{22}O_2$	油状

表1(つづき)











48	10	Me	Me		OH	8	$C_{21}H_{22}O_2$	油状
49	10	Me	Me		CH ₃	5	$C_{22}H_{24}O_2$	油状
50	2, 10	Me	Me		COOH	5	$C_{22}H_{24}O_2$	128- 129
51	2, 10	Me	Me			2	$C_{23}H_{24}O_2$	175- 177
52	10, 15	Me	Me		-C≡C-COOH	3	$C_{22}H_{24}O_2$	134- 136
53	10	Me	Me			4	$C_{24}H_{26}O_2$	112- 113
54	10	Me	Me			6	$C_{26}H_{28}O_2$	75-76

表1(つづき)









55	10	Me	Me		-O-C≡C-COOH	6	$C_{21}H_{22}O_2$	126- 127
56	11	MeO	MeO		OH	6	$C_{22}H_{24}O_2$	油状
57	11	MeO	MeO			4	$C_{21}H_{22}O_2$	110- 112
58	12	Me	Me		OCO ₂ H ₂	5	$C_{21}H_{22}O_2$	125- 128
59	12	Me	Me		OCO ₂ H ₂	6	$C_{22}H_{24}O_2$	72-73
60	13	Me	Me		OCO ₂ HMe	5	$C_{22}H_{24}O_2$	135- 136
61	13	Me	Me		OCO ₂ HMe	6	$C_{22}H_{24}O_2$	86-87

表1(つづき)









62	14	Me	Me			3	$C_{21}H_{22}O_2$	油状
63	16	Me	Me		-O-C≡C-COOH	6	$C_{22}H_{24}O_2$	非晶形 粉末
64	10	Me	Me		-C≡C(CH ₃) ₂ C ≡C-CH ₂ OH	3	$C_{21}H_{22}O_2$	油状
65	10	Me	Me		-C≡C-CH ₂ OH	3	$C_{22}H_{24}O_2$	84-85
66	10	Me	Me		-C≡C-CH ₂ CH ₂ OH	4	$C_{22}H_{24}O_2$	油状
67	10	Me	Me		-C≡C-CH ₂ OH	6	$C_{23}H_{24}O_2$	油状
68	4, 17	Me	Me		COOH	4	$C_{21}H_{22}O_2$	120- 121

表1(つづき)










69	19	Me	Me		CONH ₂	4	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	59-60
70	19	Me	Me		CONHMe	4	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	油状
71	19	Me	Me		CONH 	4	C ₁₇ H ₂₅ NO ₂	96-97
72	19	Me	Me		CONH 	6	C ₁₈ H ₂₅ NO ₂	油状
73	18	Me	Me		OH	9	C ₁₃ H ₁₉ O ₂	油状
74	18	Me	Me		OH	5	C ₁₂ H ₁₇ O ₂	油状
75	18, 20	Me	Me		OH	5	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ S	油状

表1(つづき)








76	18	Me	Me		OH	7	C ₁₆ H ₂₁ O ₂	油状
77	18, 20	-CH=CH- CH=CH-		OH	OH	5	C ₁₂ H ₁₇ O ₂	127-128
78	18	-CH=CH- CH=CH-		OH	OH	7	C ₁₃ H ₁₉ O ₂	油状
79	18, 20	-CH=CH- CH=CH-		OH	OH	5	C ₁₂ H ₁₇ O ₂	油状
80	18	MeO	MeO		OH	5	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ S	油状
81	18, 20	MeO	MeO		OH	5	C ₁₁ H ₁₅ O ₂	30-31
82	18	MeO	MeO		OH	5	C ₁₂ H ₁₇ O ₂	油状

表1(つづき)



83	18	MeO	MeO		OH	7	C ₁₂ H ₁₇ O ₂	油状
84	18	MeO	MeO		OH	9	C ₁₂ H ₁₇ O ₂	42-43

表1(つづき)

化合物 番号	核磁気共鳴スペクトル TMS内相標準 δ値(ppm)
1	1.21(3H, t), 1.10-1.80(4H, m), 2.00(6H, s), 2.07(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 4.09(2H, q), 4.47(1H, t), 6.89(2H, m), 7.12(1H, m)
2	1.20(3H, t), 1.10-1.80(4H, m), 1.95(3H, s), 1.97(3H, s), 2.04(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 4.09(2H, q), 4.29(1H, t), 7.24(5H, m)
3	1.19(3H, t), 1.10-1.80(4H, m), 2.22(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 4.07(2H, q), 4.65(1H, t), 6.95(2H, m), 7.13(1H, m), 7.70(2H, m), 8.01(2H, m)
4	1.10-1.80(12H, m), 1.97(6H, s), 2.04(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.64(3H, s), 4.29(1H, t), 7.24(5H, m)
5	1.18(3H, t), 1.10-1.80(4H, m), 2.20(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 4.07(2H, q), 4.48(1H, t), 7.28(5H, m), 7.66(2H, m), 8.05(2H, m)
6	1.21(3H, t), 1.10-1.80(4H, m), 2.03(3H, s), 2.00-2.30(4H, m), 3.96(6H, s), 4.08(2H, q), 4.45(1H, t), 6.81(2H, m), 7.12(1H, m)
7	1.21(3H, t), 1.10-1.80(4H, m), 2.03(3H, s), 2.00-2.30(4H, m), 4.06(6H, s), 4.08(2H, q), 4.27(1H, t)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ 値(ppm)
8	1.10-1.80(12H, m), 2.02(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.64(3H, s), 4.01(6H, s), 4.27(1H, t), 7.24(5H, m), 7.24(5H, m)
9	1.10-1.80(8H, m), 1.97(6H, s), 2.00-2.40(2H, m), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.29(1H), 7.24(5H), 10.9(1H)
10	1.10-1.60(2H), 1.67(2H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 2.33(2H), 4.30(1H), 7.24(5H), 10.7(1H)
11	1.10-1.80(12H, m), 1.96(6H, s), 2.04(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 4.29(1H, t), 7.24(5H, m)
12	1.10-1.80(4H, m), 2.21(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 4.48(1H, t), 7.24(5H, m), 7.64(2H, m), 8.03(2H, m)
13	1.00-1.80(4H, m), 2.22(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 4.65(1H, t), 5.92(2H, m), 7.15(1H, m), 7.67(2H, m), 8.07(2H, m)
14	1.10-1.80(8H, m), 2.19(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 4.48(1H, t), 7.25(5H, m), 7.65(2H, m), 8.02(2H, m)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ 値(ppm)
15	1.10-1.80(12H, m), 2.19(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 4.48(1H, t), 7.25(5H, m), 7.65(2H, m), 8.03(2H, m)
16	1.30-1.90(4H, m), 2.02(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.94(6H, s), 4.27(1H, t), 7.24(5H, m)
17	1.10-1.80(4H, m), 2.04(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.97(6H, s), 4.45(1H, t), 6.85(2H, m), 7.12(1H, m)
18	1.10-1.80(8H, m), 2.02(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.94(6H, s), 4.25(1H, t), 7.25(5H, m)
19	1.10-2.00(12H, m), 2.01(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.94(6H, s), 4.26(1H, t), 7.24(5H, m)
20	1.10-1.80(4H, m), 2.21(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.75(3H, s), 4.40(1H, t), 6.60(2H, d), 7.23(2H, d), 7.63(2H, m), 8.03(2H, m)
21	1.10-1.80(6H, m), 1.83(3H, s), 1.96(3H, s), 2.01(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 5.06(1H, t), 7.20-7.80(7H, m)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ 値(ppm)
22	1.10-1.80(4H, m), 1.98(6H, s), 2.06(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.75(3H, s), 4.20(1H, t), 6.78(2H, d), 7.19(2H, d)
23	1.10-1.80(6H, m), 1.95(6H, s), 2.04(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.74(3H, s), 4.19(1H, t), 6.77(2H, d), 7.18(2H, d)
24	1.10-1.80(6H, m), 1.97(6H, s), 2.06(3H, s), 2.00-2.40(6H, m), 2.84(4H, m), 4.23(1H, t), 7.07(3H, m)
25	1.10-1.80(8H, m), 1.96(6H, s), 2.06(3H, s), 2.00-2.40(6H, m), 2.85(4H, m), 4.23(1H, t), 7.08(3H, m)
26	1.10-1.80(6H, m), 2.21(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 3.76(3H, s), 4.39(1H, t), 6.79(2H, d), 7.24(2H, d), 7.59(2H, m), 8.06(2H, m)
27	1.10-1.80(6H, m), 1.96(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 5.26(1H, t), 7.00-8.00(11H, m)
28	1.10-1.80(6H, m), 1.90-2.40(4H, m), 2.20(3H, s), 2.83(4H, m), 4.41(1H, t), 7.07(3H, s), 7.66(2H, m), 8.04(2H, m)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ 値(ppm)
29	1.10-1.80(8H, m), 2.21(3H, s), 2.00-2.40(6H, m), 2.85(4H, m), 4.43(1H, t), 7.20(3H, m), 7.65(2H, m), 8.05(2H, m)
30	1.10-1.80(4H, m), 2.03(3H, s), 1.90-2.40(4H, m), 3.74(3H, s), 3.95(6H, s), 4.23(1H, t), 6.78(2H, d), 7.18(2H, d)
31	1.10-1.80(6H, m), 2.01(3H, s), 2.00-2.45(4H, m), 3.95(6H, s), 4.24(1H, t), 7.24(5H, m)
32	1.10-1.80(8H, m), 1.90-2.20(4H, m), 2.04(3H, s), 2.81(2H, m), 2.85(4H, m), 3.99(6H, m), 4.22(1H, t), 7.09(3H, m)
33	1.10-1.80(6H, m), 1.98(6H, s), 2.05(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 2.38(3H, s), 4.36(1H, t), 6.40-6.65(2H, m)
34	1.10-1.80(6H, m), 2.21(3H, s), 2.00-2.40(4H, m), 2.38(3H, s), 4.54(1H, t), 6.54(1H, m), 6.67(1H, m), 7.64(2H, m), 8.04(2H, m)
35	1.96(6H), 2.06(3H), 2.38(2H), 2.52(2H), 4.35(1H), 7.26(5H), 8.10(1H)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ値(ppm)
36	1.30-1.80(2H,m), 1.97(6H,s), 2.07(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.30(1H,t), 7.25(5H,m)
37	2.21(3H,s), 2.30-2.70(4H,m), 4.47(1H,t), 7.21(5H,m), 7.57(2H,m), 7.91(2H,m)
38	1.20-1.80(2H,m), 2.20(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.49(1H,t), 7.27(5H,m), 7.64(2H,m), 8.02(2H,m)
39	2.04(3H,s), 2.10-2.80(4H,m), 4.06(6H,s), 4.33(1H,t), 7.25(5H,m)
40	1.30-1.80(2H,m), 2.03(3H,s), 2.20-2.50(4H,m), 3.95(6H,s), 4.28(1H,t), 7.24(5H,m)
41	1.21(3H,t), 1.96(6H,s), 2.06(3H,s), 2.00-2.50(4H,m), 4.08(2H,q), 4.34(1H,t), 7.26(5H,m)
42	1.16(3H,t), 2.18(3H,s), 2.00-2.60(4H,m), 4.04(2H,q), 4.50(1H,t), 7.25(5H,m), 7.65(2H,m), 7.98(2H,m)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ値(ppm)
43	1.10-1.80(6H,s), 2.00(3H,s), 2.20(3H,s), 4.01(2H,m), 4.49(1H,t), 7.28(5H,m), 7.66(2H,m), 8.03(2H,m)
44	1.10-1.80(6H,s), 2.00(3H,s), 2.20(3H,s), 3.75(3H,s), 4.01(2H,m), 4.49(1H,t), 6.80(2H,d), 7.23(2H,d), 7.66(2H,m), 8.03(2H,m)
45	1.10-1.70(8H,m), 1.9-2.4(3H), 1.97(6H), 2.05(3H), 3.66(2H), 4.29(1H), 7.24(5H)
46	1.4-1.6(2H), 1.61(1H), 1.95(6H), 2.0-2.4(2H), 2.03(3H), 3.63(2H), 4.33(1H), 7.24(5H)
47	1.1-1.7(6H), 1.54(1H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 3.58(2H), 4.30(1H), 7.23(5H)
48	1.1-1.8(12H), 1.72(1H), 1.96(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 3.58(2H), 4.29(1H), 7.24(5H)
49	0.85(3H), 1.1-1.5(8H), 1.96(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 4.29(1H), 7.24(5H)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ値(ppm)
50	1.1-1.8(6H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 2.32(1H), 4.29(1H), 7.24(5H), 8.50(1H)
51	1.93(3H), 1.97(3H), 2.07(3H), 2.82(2H), 4.24(2H), 4.52(1H), 6.92(1H), 7.13(1H), 7.29(5H), 7.50(1H), 8.14(1H), 12.2(1H)
52	1.4-1.8(2H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.05(3H), 2.38(2H), 4.31(1H), 5.70(1H), 7.24(5H)
53	1.1-1.6(6H), 1.17(6H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 4.27(1H), 7.23(5H), 11.0(1H)
54	1.1-1.7(6H), 1.75(2H), 1.95(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 3.84(3H), 3.94(2H), 4.30(1H), 6.84(2H), 7.23(5H), 7.94(2H)
55	1.1-1.7(6H), 1.77(2H), 1.96(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 3.99(2H), 4.30(1H), 6.89(2H), 7.24(5H), 8.03(2H), 11.8(1H)
56	1.1-1.7(8H), 1.65(1H), 2.0-2.4(2H), 2.01(3H), 3.59(2H), 3.94(6H), 4.27(1H), 7.23(5H)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ値(ppm)
57	1.1-1.6(6H), 1.17(6H), 2.0-2.4(2H), 2.01(3H), 3.94(6H), 4.25(1H), 7.23(5H), 8.00(1H)
58	1.1-1.8(6H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 4.01(2H), 4.28(1H), 4.60(2H), 7.24(5H)
59	1.1-1.8(8H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 4.01(2H), 4.29(1H), 4.63(2H), 7.23(5H)
60	1.1-1.8(6H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 2.76(3H), 4.02(2H), 4.29(1H), 4.56(1H), 7.24(5H)
61	1.1-1.8(8H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 2.76(3H), 4.02(2H), 4.29(1H), 4.60(1H), 7.23(5H)
62	1.2-1.8(3H), 1.9-2.4(4H), 1.97(6H), 2.03(3H), 4.16(2H), 4.30(1H), 5.53(2H), 7.23(5H)
63	1.1-1.9(8H), 1.94(6H), 2.0-2.4(2H), 2.02(3H), 3.85(2H), 4.28(1H), 6.6-6.9(2H), 7.0-7.4(7H), 7.4-7.7(2H)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ値(ppm)
64	1.3-1.8(4H), 1.84(1H), 1.9-2.5(8H), 1.96(6H), 2.05(3H), 4.21(2H), 4.33(1H), 7.25(5H)
65	1.51(2H), 1.93(1H), 1.96(6H), 2.0-2.4(4H), 2.05(3H), 4.21(2H), 4.32(1H), 7.25(5H)
66	1.2-1.7(4H), 1.9-2.4(5H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.36(2H), 3.61(2H), 4.31(1H), 7.23(5H)
67	1.1-1.7(8H), 1.85(1H), 1.97(6H), 2.0-2.4(4H), 2.05(3H), 4.21(2H), 4.28(1H), 7.23(5H)
68	1.1-1.8(4H), 2.01(6H), 2.05(3H), 2.0-2.4(4H), 4.46(1H), 6.89(2H), 7.12(1H)
69	1.1-1.8(4H), 1.96(6H), 2.02(3H), 2.0-2.4(4H), 4.27(1H), 7.24(5H), 8.30(1H)
70	1.1-1.8(4H), 1.97(6H), 2.04(3H), 2.0-2.4(4H), 3.28(3H), 4.28(1H), 7.24(5H)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ値(ppm)
71	1.1-1.8(4H), 1.96(3H), 1.98(3H), 2.03(3H), 2.00-2.40(4H), 4.24(1H), 7.23(5H), 7.38(5H)
72	1.1-1.8(8H), 1.94(6H), 2.03(3H), 2.0-2.4(4H), 4.24(1H), 7.21(5H), 7.37(5H)
73	1.1-1.8(14H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.0-2.4(2H), 3.61(2H), 4.29(1H), 7.24(5H)
74	1.1-1.80(6H), 1.95(6H), 2.05(3H), 2.0-2.4(2H), 3.58(2H), 3.74(3H), 4.21(1H), 6.77(2H), 7.18(2H)
75	1.1-1.8(6H), 1.98(6H), 2.04(3H), 2.0-2.4(2H), 3.60(2H), 4.48(1H), 6.88(2H), 7.12(1H)
76	1.1-1.8(10H), 1.98(6H), 2.03(3H), 2.0-2.4(4H), 2.84(2H), 3.60(2H), 4.23(1H), 7.08(3H)
77	1.1-1.8(6H), 2.20(3H), 3.59(2H), 4.50(1H), 7.28(5H), 7.65(2H), 8.03(2H)

表1(つづき)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ値(ppm)
78	1.1-1.8(10H), 2.21(3H), 2.0-2.4(2H), 3.59(2H), 4.49(1H), 7.25(5H), 7.67(2H), 8.05(2H)
79	1.1-1.8(6H), 2.21(3H), 2.0-2.4(2H), 3.58(2H), 3.76(3H), 4.45(1H), 6.78(2H), 7.24(2H), 7.63(2H), 8.01(2H)
80	1.1-1.75(6H), 2.03(3H), 2.0-2.3(2H), 3.59(2H), 3.97(6H), 4.46(1H), 6.85(2H), 7.13(1H)
81	1.1-1.8(6H), 2.02(3H), 2.0-2.3(2H), 3.60(2H), 3.95(6H), 4.29(1H), 7.24(5H)
82	1.1-1.8(6H), 2.02(3H), 2.0-2.4(2H), 3.59(2H), 3.75(3H), 3.94(6H), 4.21(1H), 6.78(2H), 7.18(2H)
83	1.1-1.8(10H), 2.03(3H), 2.00-2.3(4H), 2.85(4H), 3.60(2H), 3.95(6H), 4.23(1H), 7.10(3H)
84	1.1-1.8(14H), 2.02(3H), 2.0-2.3(2H), 3.60(2H), 3.95(6H), 4.27(1H), 7.23(5H)

実施例21 (化合物番号90)

2,5,6-トリメチルヒドロキノン0.76g(5.0mmole), 7-(4-クロルフェニル)-7-ヒドロキシヘプタン酸1.28g(5.0mmole)にトルエン(15ml)を加え、60℃に加温し、かくはんした。三フッ化ホウ素エチルエーテル0.19ml(5.0×0.3mmole)を添加し、60℃で15時間かくはんを続けた。反応後大部分のトルエンを留去し、残渣をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、塩化第二鉄2.7g(10.0mmole)水溶液(10ml)を加え、室温で20分間かくはんした。テトラヒドロフランを留去し、残渣に酢酸エチルを加えて生成物を抽出した。有機層をとり出し食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)。酢酸エチル溶液を短いシリカゲル(10g)カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した。目的物を含む分画を集め減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/イソプロピルエーテルで再結して、7-(4-クロルフェニル)-7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)ヘプタン酸1.52g(78%)を得た。

表1(つづき)







化合物番号	R ¹	R ²	R ³	n	組成式	融点 (°C) 物性
85	-CH=CH- CH=CH-		COOEt	5	C ₂₂ H ₂₂ O ₄	油状
86	-CH=CH- CH=CH-		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ O ₄	137- 138
87	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ FO ₄	141- 142
88	MeO		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ FO ₄	121- 122
89	-CH=CH- CH=CH-		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ FO ₄	132- 133
90	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ ClO ₄	142- 143

表1(つづき)








91	MeO		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ ClO ₄	141- 142
92	-CH=CH- CH=CH-		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ ClO ₄	147- 149
93	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ O ₄	138- 139
94	MeO		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ O ₄	134- 135
95	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ O ₄	135- 137
96	MeO		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ O ₄	85-87
97	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₂ O ₄	123- 124

表1(つづき)

化合物番号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ値(ppm)
85	1.1-1.8(6H), 1.21(3H), 2.0-2.4(4H), 2.20(3H), 4.08(2H), 4.49(1H), 7.0-7.4(5H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
86	1.1-1.8(6H), 2.0-2.3(2H), 2.19(3H), 2.30(2H), 4.47(1H), 5.50(1H), 7.0-7.4(5H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
87	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.21(1H), 6.9-7.3(1H), 6.91(2H), 7.22(2H)
88	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.03(3H), 2.31(2H), 3.93(2H), 3.94(3H), 4.20(1H), 6.9-7.3(1H), 6.92(2H), 7.22(2H)
89	1.1-1.8(6H), 2.0-2.3(2H), 2.21(3H), 2.30(2H), 4.21(1H), 6.9-7.4(1H), 6.94(2H), 7.28(2H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
90	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.21(1H), 7.0-7.3(1H), 7.20(4H)
91	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.02(3H), 2.31(2H), 3.93(3H), 3.94(3H), 4.19(1H), 6.9-7.2(1H), 7.20(4H)

表1(つづき)

化合物番号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 δ値(ppm)
92	1.1-1.8(6H), 2.0-2.3(2H), 2.20(3H), 2.30(2H), 4.39(1H), 7.0-7.3(1H), 7.24(4H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
93	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.27(3H), 2.30(2H), 4.22(1H), 6.9-7.2(1H), 7.02(2H), 7.15(2H)
94	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.01(3H), 2.27(3H), 2.31(2H), 3.94(6H), 4.21(1H), 6.9-7.2(1H), 7.02(2H), 7.15(2H)
95	1.1-1.8(6H), 1.20(6H), 1.9-2.3(2H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.30(2H), 2.84(1H), 4.22(1H), 7.0-7.2(1H), 7.12(4H)
96	1.1-1.8(6H), 1.20(6H), 1.9-2.3(2H), 2.02(3H), 2.31(2H), 2.84(1H), 3.93(6H), 4.22(1H), 7.0-7.2(1H), 7.12(4H)
97	1.1-1.8(6H), 1.96(6H), 2.05(3H), 2.00-2.45(4H), 3.83(6H), 4.18(1H), 6.77(3H)

実施例 22 (化合物番号98)

トリメチルヒドロキノン(1.5g, 10 mmol)と5-(1-ヒドロキシエチル)-2-チエニル酢酸(2.5g, 8.5 mmol)をトルエン50 mlに加えた。D-カンファースルホン酸(0.2g)を加え50℃にて6時間加熱撹拌した。冷却後、反応液を減圧下で濃縮した。残留物をTHFに溶かし塩化第2鉄水溶液を加えて10分間室温にて撹拌した。反応液をイソプロピルエーテルで抽出した。有機層は水洗、乾燥した後減圧にて溶媒を溜去した。粗生成物をシリカゲル カラムクロマトグラフィー(溶離液: IPE:ヘキサン=1:1)にて精製し、5-[1-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)エチル]-2-チエニル酢酸エチルを得た。(2.4g, 72%) これをTHF中6規定塩酸にて加水分解を行い、5-[1-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)エチル]-2-チエニル酢酸を得た。(2.1g, 90%)

δ 6.69(2H, m) 4.61(1H, m) 3.7

mp 142-143℃.

δ 8.70(1H, COOH) 7.19(4H, s)

4.52(1H, m) 3.58(2H, s) 1.9

8(9H, s) 1.57(2H, d, 7Hz)

実施例 24 (化合物番号100)

トリメチルヒドロキノン(1.5g, 10 mmol)と4,4ジメトキシベンゾヒドロール(2.4g, 10 mmol)をトルエン80 mlに加えた。D-カンファースルホン酸(0.1g)を加え60℃にて6時間加熱撹拌した。冷却後、反応液を減圧下で濃縮した。残留物をTHFに溶かし塩化第2鉄水溶液を加えて10分間室温にて撹拌した。反応液をイソプロピルエーテルで抽出した。有機層は水洗、乾燥した後減圧にて溶媒を溜去した。粗生成物をシリカゲル カラムクロマトグラフィー(溶離液: IPE:ヘキサン=1:2)にて精製し、ビス(4-メトキシフェニル)-3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノニルメタンを得た。(2.9g, 81%)

δ 7.04(4H, d, 8Hz) 6.77(4H, d, 8Hz) 5.83(1H, s) 3.76(6H, s) 1.98(6

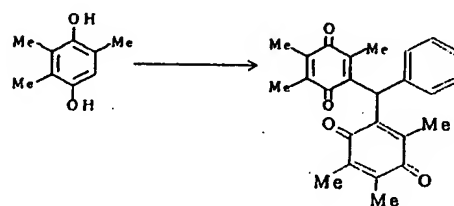
3(2H, s) 1.98(9H, s) 1.61(3H, d, 7Hz)

実施例 23 (化合物番号99)

トリメチルヒドロキノン2.2g(2 mmol)と4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル酢酸 エチル3g(1.5 mmol)をトルエン100 mlに加えた。D-カンファースルホン酸0.2gを加えた後に反応液を18時間60℃にて加熱撹拌した。反応液は冷却後、減圧にて溶媒を溜去した。残留物をTHFに溶かし塩化第2鉄水溶液を加えて酸化した。反応液にイソプロピルエーテル(IPE)を加え、水洗、乾燥した後減圧にて溶媒を溜去した。粗生成物をシリカゲル カラムクロマトグラフィー(溶離液: IPE)にて精製し、4-(1-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)エチル)フェニル酢酸 エチルを得た。これをTHF中6規定塩酸にて加水分解を行い4-(1-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)エチル)-フェニル酢酸を得た。(1g, 収率31%) 本化合物はIPEより再結晶を行った。

H, s) 1.82(3H, s)

実施例 25 (化合物番号101)



トリメチルヒドロキノン(4.4g, 4 mmol)と塩化ベンザール(2.3g, 1.4 mmol)をトルエン100 mlに加えた。3フッ化ホウ素ジエチルエーテル(0.5 ml)を加えた後に反応液を18時間50℃にて加熱撹拌した。反応液は冷却後、減圧にて溶媒を溜去した。残留物をTHFに溶かし塩化第2鉄水溶液を加えて10分間室温で撹拌した。反応液にイソプロピルエーテル(IPE)を加え、水洗、乾燥した後減圧にて溶媒を溜去した。粗生成物をシリカゲル カラムクロマトグラフィー(溶離液: IPE)にて精製し、フェニールビス-3,

5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノニルメタンを得た。(4g,収率74%)

δ 7.17(5H,m) 3.71(1H,s) 2.00(12H,s) 1.78(6H,s)

実施例 26 (化合物番号102)

7-(1,4-ジメトキシ-3,5,6-トリメチルフェニル)オクタン酸(2g,6.2mmol)の30%アセトニトリル水溶液(20ml)に水冷下、冷却したセリクアンモニウムナイトレイト(1.37g,25mmol)の50%アセトニトリル水溶液(20ml)を滴下した。反応液はそのまま20分間攪拌した後IPEで抽出した。有機層は水洗、乾燥後減圧で濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて(溶離液:IPE)精製すると7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノニル)オクタン酸(1.6g,72%)が得られた。

δ 2.92(1H,m) 2.30(3H,t,6Hz) 2.02(3H,s) 1.99(6H,s) 1.59(6H,m) 1.21(3H,d,7Hz)

実施例 28 (化合物番号126)

トリメチルヒドロキノン0.76g(5.0mmol)、7-ヒドロキシ-7-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]ヘプタン酸メチル1.51g(5.0mmol)に、1,2-ジクロルエタン(15ml)を加え、80℃に加温し、かくはん。三フッ化ホウ素エチルエーテル1.42ml(5.0×2.3mmol)を滴下し、80℃で2時間かくはん。つぎにメタノール(15ml)を加え、さらに2時間80℃でかくはん。空冷後、溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、塩化第2鉄2.7g(10.0mmol)、水(10ml)溶液を加え室温で20分かくはん。テトラヒドロフランを留去し、残渣にクロロホルムを加えて抽出。有機層をとり出し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、洗浄、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、クロロホルム留去。残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、酢酸エチルで溶出。目的物を含む分画を集め溶媒を減圧留去して、7-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]-7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノニル)ヘプタン酸メチル 1.70g

実施例 27 (化合物番号119)

トリメチルヒドロキノン0.76g(5.0mmol)、7-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシヘプタン酸1.45g(5.0mmol)に1,2-ジクロルエタン(15ml)を加え、80℃に加温し、かくはん。三フッ化ホウ素エチルエーテル0.19ml(5.0×0.3mmol)を添加し、80℃で2時間かくはんを続けた。空冷後、溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、塩化第2鉄2.7g(10.0mmol)、水(10ml)溶液を加え、室温で20分かくはん。テトラヒドロフランを留去し、残渣に酢酸エチルを加えて抽出。有機層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、酢酸エチル留去。残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、イソプロピルエーテルで溶出。目的物を含む分画を集め、減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテル/ヘキサンで再結して7-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノニル)ヘプタン酸0.50g(24%)を得た。

(78%)を得た。








実施例 29 (化合物番号127)








7-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]-7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノニル)ヘプタン酸メチル1.70g(3.92mmol)を酢酸(17ml)に溶解し、濃塩酸(7.8ml)を加え、100℃で1時間かくはん。溶媒留去。残渣にアセトンを加え、減圧濃縮。析出結晶をろ取。エタノール/エチルエーテルで再結して7-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]-7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノニル)ヘプタン酸・塩酸塩1.30g(73%)を得た。







実施例 30 (化合物番号133)



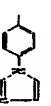

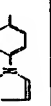

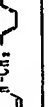
6-[4-(1-イミダゾリル)ベンジル]-6-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノニル)ヘキサン酸メチル3.50g(8.06mmol)を酢酸(35ml)に溶解し、濃塩酸(16.1ml)を加え、100℃で1時間かくはん。溶媒留去。残渣にアセトンを加え、減圧濃縮。残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム/メタノール(6:1)


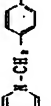
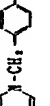
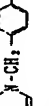

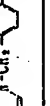
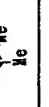
で溶出。目的物を含む分画を集め、減圧濃縮し、
残渣をエタノール/エチルエーテルで結晶化して、
6-[4-(1-イミダゾリル)ベンジル]-6-(3
.5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2
-イル)ヘキサノ酸2.94g(87%)を得た。








109	2	Me	Me		COOH	5	C ₁₇ H ₁₄ O ₄ (368.47) C.74.97; H.7.66	m.p. 156- 158°C
110	2	MeO	MeO		COOH	5	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ (400.47) C.88.98; H.7.05	m.p. 100- 102°C
111	2	Me	Me		COOH	5	C ₁₇ H ₁₄ O ₄ (384.47) C.71.85; H.7.34	m.p. 102- 104°C
112	2	Me	Me		COOH	5	C ₁₆ H ₁₂ ClO ₄ (388.89) C.67.95; H.6.48	m.p. 108- 110°C
113	2	MeO	MeO		COOH	5	C ₁₈ H ₁₆ ClO ₅ (420.89) C.82.78; H.5.99	m.p. 84- 86°C
114	2	Me	Me		COOH	4	C ₁₆ H ₁₂ FO ₄ (358.41) C.70.37; H.6.47	m.p. 88- 89°C
115	2	Me	Me		COOH	4	C ₁₆ H ₁₂ ClO ₄ (374.86) C.67.29; H.6.18	m.p. 93- 95°C

116	2	Me	Me		COOH	4	C ₁₇ H ₁₄ O ₄ (354.45) C.74.55; H.7.39	m.p. 109- 110°C
117	2	-CH=CH- CH=CH-	Me		COOH	5	C ₁₈ H ₁₆ O ₄ (390.48) C.76.90; H.6.70	m.p. 135- 137°C
118	2	Me	Me		COOH	5	C ₁₇ H ₁₃ BrO ₄ (433.35) C.60.98; H.5.82	m.p. 148- 150°C
119	27	Me	Me		COOH	5	C ₁₈ H ₁₅ F ₂ O ₄ (422.44) C.65.39; H.5.97	m.p. 104- 105°C
120	28	Me	Me		COOH	2	C ₁₇ H ₁₄ O ₄ (392.46) C.70.39; H.6.16; N.7.14	油状
121	29	Me	Me		COOH	2	C ₁₈ H ₁₆ O ₄ · HCl (414.89) C.63.69; H.5.59; N.6.75	m.p. 185- 187°C
122	28	Me	Me		COOH	3	C ₁₈ H ₁₆ O ₄ (408.48) C.70.92; H.6.45; N.6.89	油状

化合物 番号	縮 小 率	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	組成式	融点 物性
103	2	Me	Me		COOH	7	C ₂₁ H ₁₈ O ₄ (382.50) C.75.36; H.7.91	m.p. 125- 127°C
104	2	MeO	MeO		COOH	7	C ₂₂ H ₂₀ O ₅ (414.50) C.69.54; H.7.30	m.p. 73- 75°C
105	2	Me	Me		COOH	5	C ₁₉ H ₁₆ O ₄ (384.47) C.71.85; H.7.34	m.p. 152- 153°C
106	2	MeO	MeO		COOH	5	C ₂₀ H ₁₈ O ₅ (418.47) C.66.33; H.6.78	m.p. 93- 94°C
107	2	Me	Me		COOH	5	C ₁₉ H ₁₆ FO ₄ (372.44) C.70.95; H.6.77	m.p. 113- 114°C
108	2	MeO	MeO		COOH	5	C ₂₀ H ₁₈ FO ₅ (404.43) C.65.34; H.6.23	m.p. 72- 73°C

123	29	Me	Me		COOH	3	$C_{12}H_{12}O_2 \cdot HCl$ (428.92) C, 64.41; H, 5.84; N, 6.53	m.p. 117- 119°C
124	28	Me	Me		COOMe	4	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	油状
125	30	Me	Me		COOH	4	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	m.p. 163- 165°C
126	28	Me	Me		COOMe	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	油状
127	29	Me	Me		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2 \cdot HCl$ (456.97) C, 65.71; H, 6.40; N, 6.13	m.p. 114- 116°C
128	28	Me	Me		COOMe	2	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89	油状
129	30	Me	Me		COOH	2	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89	m.p. 190°C (dec.)

130	28	Me	Me		COOMe	3	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	油状
131	30	Me	Me		COOH	3	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	m.p. 128- 132°C
132	28	Me	Me		COOMe	4	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	油状
133	30	Me	Me		COOH	4	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	m.p. 98- 102°C
134	28	Me	Me		COOMe	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	油状
135	30	Me	Me		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	m.p. 118- 128°C
136	1	Me	Me		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	m.p. 133- 134°C

137	1	Me	Me		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	110- 111°C
138	1	-CH=CH- CH=CH-	Me		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	162- 163°C
139	1	-CH=CH- CH=CH-	OMe		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	118- 119°C
140	1	MeO	MeO		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	86- 87°C
141	1	MeO	MeO		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	55- 56°C
142	1	MeO	MeO		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	99- 100°C
143	1	MeO	MeO		COOH	5	$C_{12}H_{12}O_2$ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	103- 104°C

化合物 番号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部基準 δ値(ppm)
103	1.1-1.8(10H), 1.9-2.3(2H), 1.97(6H), 2.04(3H), 2.32(2H), 4.29(1H), 7.0-7.4(1H), 7.23(5H)
104	1.1-1.8(10H), 1.9-2.3(2H), 2.01(3H), 2.32(2H), 3.94(6H), 4.27(1H), 7.0-7.4(1H), 7.23(5H)
105	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.94(6H), 2.03(3H), 2.31(2H), 3.68(3H), 4.43(1H), 6.7-7.6(5H)
106	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.97(3H), 2.31(2H), 3.69(3H), 3.93(6H), 4.45(1H), 6.7-7.6(5H)
107	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.96(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.26(1H), 6.7-7.4(5H)
108	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.01(3H), 2.31(2H), 3.95(6H), 4.24(1H), 6.7-7.4(5H)
109	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.88(3H), 1.98(6H), 2.10(3H), 2.31(2H), 4.37(1H), 7.0-7.6(4H), 7.86(1H)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS 内部基準 δ 値(ppm)
1 1 0	1.1-1.8(6H), 1.84(3H), 1.9-2.3(2H), 2.10(3H), 2.32(2H), 3.96(6H), 4.39(1H), 7.0-7.6(4H), 8.67(1H)
1 1 1	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.97(6H), 2.03(3H), 2.31(2H), 3.76(3H), 4.26(1H), 6.6-7.3(5H)
1 1 2	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.96(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.23(1H), 6.00(1H), 7.1-7.3(4H)
1 1 3	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.03(3H), 2.31(2H), 3.96(6H), 4.21(1H), 6.57(1H), 7.1-7.3(4H)
1 1 4	1.1-1.8(4H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.96(3H), 2.04(3H), 2.32(2H), 4.21(1H), 4.0-4.7(1H), 6.91(2H), 7.22(2H)
1 1 5	1.1-1.8(4H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.96(3H), 2.04(3H), 2.32(2H), 4.21(1H), 4.0-4.7(1H), 7.20(4H)
1 1 6	1.1-1.8(4H), 1.9-2.3(2H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.27(3H), 2.32(2H), 4.23(1H), 7.0-7.3(1H), 7.04(2H), 7.15(2H)

* d₆-DMSO

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS 内部基準 δ 値(ppm)
1 1 7	1.1-1.8(6H), 2.0-2.3(2H), 2.20(3H), 2.27(3H), 2.30(2H), 4.42(1H), 7.0-7.3(1H), 7.05(2H), 7.21(2H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
1 1 8	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.18(1H), 7.0-7.5(1H), 7.12(2H), 7.37(2H)
1 1 9	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.99(3H), 2.05(3H), 2.32(2H), 4.30(1H), 7.3-7.6(5H)
1 2 0	1.96(3H), 1.99(3H), 2.12(3H), 2.1-2.8(4H), 3.64(3H), 4. 35(1H), 7.16(1H), 7.23(1H), 7.27(2H), 7.42(2H), 7.80(1H)
*	1.87(3H), 1.94(3H), 2.08(3H), 2.1-2.5(4H), 4.23(1H), 5. 1 2 1 0-7.8(2H), 7.48(2H), 7.72(2H), 7.85(1H), 8.22(1H), 9.70 (1H)
1 2 2	1.5-1.8(2H), 1.96(3H), 1.99(3H), 2.12(3H), 2.1-2.4(2H), 2.37(2H), 3.86(3H), 4.31(1H), 7.16(1H), 7.23(1H), 7.28(2 H), 7.42(2H), 7.81(1H)
*	1.3-1.7(2H), 1.89(3H), 1.93(3H), 2.0-2.3(2H), 2.06(3H), 1 2 3 2.25(2H), 3.3-5.6(2H), 4.32(1H), 7.50(2H), 7.73(2H), 7. 84(1H), 8.22(1H), 9.73(1H)

* d₆-DMSO

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS 内部基準 δ 値(ppm)
1 2 4	1.2-1.9(4H), 1.96(3H), 2.00(3H), 2.0-2.3(2H), 2.11(3H), 2.31(2H), 3.63(3H), 4.28(1H), 7.17(1H), 7.23(1H), 7.28(2 H), 7.41 (2H), 7.81(1H)
*	1.0-1.7(4H), 1.92(6H), 2.03(3H), 1.9-2.3(4H), 2.7-3.8(1 1 2 5 H), 4.27(1H), 7.06(1H), 7.37(2H), 7.51(2H), 7.62(1H), 8. 14(1H)
1 2 6	1.2-1.9(6H), 1.96(3H), 2.00(3H), 2.0-2.3(2H), 2.10(3H), 2.25(2H), 3.64(3H), 4.28(1H), 7.17(1H), 7.23(1H), 7.28(2 H), 7.41(2H), 7.81(1H)
*	1.0-1.7(6H), 1.88(3H), 1.93(3H), 1.9-2.3(4H), 2.05(3H), 1 2 7 4.30(1H), 6.0-7.8(2H), 7.49(2H), 7.72(2H), 7.87(1H), 8. 23(1H), 9.70(1H)
1 2 8	1.94(3H), 1.96(3H), 2.07(3H), 2.0-2.7(4H), 3.62(3H), 4. 31(1H), 5.06(2H), 6.87(1H), 7.02(1H), 7.06(2H), 7.29(2H) 7.50(1H)
*	1.88(3H), 1.92(3H), 2.02(3H), 2.0-2.5(4H), 3.0-4.1(1H), 1 2 9 4.24(1H), 5.13(2H), 6.86(1H), 7.08(1H), 7.13(2H), 7.25(2 H), 7.67(1H)
1 3 0	1.4-1.8(2H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.0-2.3(2H), 2.06(3H), 2.34(2H), 3.63(3H), 4.26(1H), 5.06(2H), 6.88(1H), 7.05(2 H), 7.06(1H), 7.28(2H), 7.50(1H)

* d₆-DMSO

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS 内部基準 δ 値(ppm)
*	1.2-1.6(2H), 1.89(6H), 1.98(3H), 1.9-2.2(2H), 2.21(2H), 1 3 1 4.23(1H), 5.13(2H), 6.7-7.4(1H), 6.91(1H), 7.13(2H) 7.16(1H), 7.25(2H), 7.77(1H)
1 3 2	1.2-1.9(4H), 1.94(3H), 1.96(3H), 2.05(3H), 2.0-2.3(2H), 2.28(2H), 3.62(3H), 4.24(1H), 5.05(2H), 6.88(1H), 7.04 (2H), 7.05(1H), 7.27(2H), 7.50(1H)
*	1.0-1.7(4H), 1.87(3H), 1.89(3H), 1.98(3H), 1.9-2.2(2H), 1 3 3 2.16(2H), 4.23(1H), 5.23(2H), 7.19(1H), 7.25(4H), 7.39(1 H), 8.38(1H), 9.20(1H)
1 3 4	1.1-1.8(6H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.0-2.3(2H), 2.26(2H), 3.63(3H), 4.23(1H), 5.05(2H), 6.87(1H), 7.04(2 H), 7.05(1H), 7.26(2H), 7.50(1H)
*	1.0-1.7(6H), 1.88(3H), 1.90(3H), 1.99(3H), 1.9-2.2(2H), 1 3 5 2.14(2H), 4.22(1H), 4.4-6.0(1H), 5.21(2H), 7.11(1H), 7. 23(4H), 7.32 (1H), 8.19(1H)
1 3 6	1.30(6H, m), 1.96(6H, s), 2.04(3H, s), 2.19(6H, s), 2.2 6(2H, m), 4.20(1H, t), 6.99(3H, m)
1 3 7	1.40(8H, m), 1.99(6H, s), 2.02(3H, s), 2.28(3H, s), 2. 29(2H, m), 4.26(1H, t), 7.08(4H, m)

化合物 番 号	核磁気共鳴スペクトル TMS内部基準 δ値(ppm)
138	1.40(8H,m), 2.19(9H,s), 2.28(2H,m), 4.40(1H,t), 7.05(3H,m), 7.70(2H,m), 8.06(2H,m)
139	1.35(8H,m), 2.22(3H,s), 2.83(6H,s), 4.39(1H,t), 7.83(3H,m), 7.59(2H,m), 8.03(2H,m)
140	1.38(8H,m), 2.04(3H,s), 2.30(2H,m), 2.83(9H,s), 4.16(1H,t), 6.76(3H,m)
141	1.40(8H,m), 2.02(3H,m), 2.30(2H,m), 2.36(3H,s), 3.95(6H,s), 4.31(1H,t), 6.58(2H,m)
142	1.40(8H,m), 2.04(3H,s), 2.25(4H,m), 2.85(4H,m), 3.98(6H,s), 4.22(1H,t), 7.07(3H,m)
143	1.40(8H,m), 2.01(3H,s), 2.26(2H,m), 2.74(3H,s), 3.93(6H,s), 4.19(1H,t), 6.78(2H,m), 7.18(2H,m)

ン(35mg)を加え、室温下接触還元を2時間行なった。接触をろ別し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル/イソプロピルエーテルで再結して7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ハイドロベンゾキノン-2-イル)-7-フェニルヘプタン酸(0.20g)を得た。融点169~172℃

実施例34

化合物番号87の化合物から実施例33と同様にして7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ハイドロベンゾキノン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ヘプタン酸を得た。融点167~169℃

実施例35

化合物番号93の化合物から実施例33と同様にして7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ハイドロベンゾキノン-2-イル)-7-(4-メチルフェニル)ヘプタン酸を得た。融点172~176℃

実施例36

化合物番号50の化合物7.08g(20mmole)を酢酸エチル(142ml)に溶解し、室温下し(-)α-フェニルエチルアミン2.57ml(20mmole)を5分で滴下

実施例31

実施例8と同様にして化合物番号50の化合物をメタノールを用いてエステル化し7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-7-フェニルヘプタン酸メチル(油状)を得た。

核磁気共鳴スペクトルδ値: 1.1~1.8(6H), 1.9~2.3(2H), 1.97(6H), 2.04(3H), 2.28(2H), 3.63(3H), 4.29(1H), 7.24(5H)

実施例32

実施例8と同様にして化合物番号93の化合物をメタノールを用いてエステル化し7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-7-(4-メチルフェニル)ヘプタン酸メチル(油状)を得た。

核磁気共鳴スペクトルδ値: 1.1~1.8(6H), 1.9~2.4(4H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.27(3H), 3.63(3H), 4.23(1H), 7.04(2H), 7.17(2H)

実施例33

化合物番号50の化合物(0.35g,1.0mmole)を酢酸エチル(7ml)に溶解し、5%パラジウム-カーボ

ン、1時間かきまぜた。析出結晶をろ取し、酢酸エチル(100ml)に懸濁させ、1N塩酸(30ml)を加えて15分かきまぜた。酢酸エチル層を取り出し、食塩水で洗浄後乾燥(硫酸マグネシウム)した。溶媒を留去して(+)体優位な化合物を得た。得られた化合物を上記の操作に4回繰返し付すことによりプラスの光学活性体(1.36g)を得た。

$$[\alpha]_D^{22} = +23.6^\circ \quad (c=1, \text{クロロホルム})$$

さらにこのものをエタノール(6.8ml)で再結し、析出物をろ別し、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで結晶化するとプラスの光学活性体(+)7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-7-フェニルヘプタン酸(1.10g)が得られた。収率16%, $[\alpha]_D^{22} = +24.4^\circ$ (c=1,クロロホルム), 融点79~82℃

一方、D-(+)-α-フェニルエチルアミンを用いて上記と同様の操作を行って化合物番号50の化合物7.08gからマイナスの光学活性体(-)-7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2

イル)-7-フェニルヘプタン酸(1.20g)を得た。収率17%, $[\alpha]_D^{22} = -24.4^\circ$ (c=1, クロロホルム), 融点79~82℃

実施例27

製剤例

A) カプセル

(1) 化合物No.93	50mg
(2) 微粉末セルロース	30mg
(3) ラクトース	37mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	3mg

計 120mg

(1), (2), (3)および(4)を混合してゼラチンカプセルに充填した。

B) 軟カプセル

(1) 化合物No.22	50mg
(2) トウモロコシ油	100mg

計 150mg

常法により(1)と(2)を混合してソフトカプセルに充填した。

C) 錠剤

(1) 化合物No.50	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg
計	120mg

常法に従ってこれらを混合して錠剤機により打錠した。

実験例1 5-リボキシゲナーゼ阻害作用

RBL-1細胞(rat basophilic leukemia cells)10⁷個をMCM (mast cell medium)0.5mlに懸濁し、これにあらかじめ調整した被検液(MCM0.5ml, アラキドン酸50μg, A-23187(カルシウムイオノフォア, Eli Lilly) 10μg, キノン化合物の最終濃度が1μM, 0.1μM, 0.01μMおよび0.001μMから成る)を加え、37℃で20分間反応を行った。反応後、エタノール4mlと内部基準

薬として1,4-ジメトキシ-2-メチル-3-(3-メトキシプロピル)ナフタレンを加えよく振りまぜたのち、室温で10分間放置した。ついで遠心機(2000回転/分)に10分間かけ、上澄液を分離した。この上澄液を減圧下に乾固した。濃縮液に60%含水メタノール溶液0.5mlを加えた。この溶液を100μlとり、高速液体クロマトグラフィーに付し、5-HETE(5-hydroxyeicosatetraenoic acid)の定量を行った。5-HETEは237nmの吸収を紫外線吸収モニターで測定した。

5-HETEの生成抑制率(IE)は

$$(1 - \frac{b}{a}) \times 100 \text{ で表わされる。} a \text{ はキノン化合物を含まないときの内部標準のピークで補正したピーク高または面積値を、} b \text{ はキノン化合物を含んでいるときの内部標準のピークで補正したピーク高またはピーク面積を表した。}$$

【実験結果】

結果は表2に示すとおり、5-HETEの強い産生抑制作用を示した。

表2 5-HETE産生抑制効果

化合物 番号	5-HETE産生抑制効果 (IC ₅₀ 10 ⁻⁶ M)*	化合物 番号	5-HETE産生抑制効果 (IC ₅₀ 10 ⁻⁶ M)*
1	8	17	20
2	6	18	20
5	2	22	1.0
6	2.8	25	44
7	14	26	22
9	3.2	29	130
10	3.4	45	2.8
11	3.4	46	73
12	8	50	2.8
14	20	56	6.2
15	5	67	10
16	2.2	92	9

* 5-HETE産生抑制効果(IC₅₀)は対照群の5-HETEの高速液体クロマトグラフィーにおけるピーク高または面積を50%抑制する薬物の濃度(10⁻⁶M)で表わした。

実験例2' モルモットのイムノグロブリンG、関

与の気道狭窄反応に対する作用

体重約350gの雌雄ハートレー(Hartley)系モル

モットをオレンジとムーアの方法(Orango, R. P. and Moore, E. G., J. Immunol., 116巻, 392-397頁, 1976年)に従い、卵白アルブミン(1mg)とフロインド完全アジュバント(Freund's complete adjuvant)(和光純薬製)から成る乳濁液(1ml)を腹腔内投与して感作を行った。感作3週間後に感作モルモットの血清抗体価をモルモット3時間皮膚アナフィラキシー反応(passive cutaneous anaphylaxis: PCA)で測定し、1000倍希釈血清でPCA陽性を示すモルモットを感作動物として使用した。抗原抗体反応に基づく気道狭窄反応はコンツェット-ルースラー(Konzett-Rössler)法(Konzett, H. and Rössler, R., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. pharmac., 195巻, 71-74頁, 1940年)に従い測定した。モルモットをウレタン(1.5g/kg, 静脈内投与)麻酔下に背位固定し、気管切開し気管カニューレを介して人工呼吸器(Harvard社製)に連結した。気管カニューレの側枝を気道狭窄トランスデューサー(7020型, Ugobasil社製)に

連結した。1回送気量5~7ml, 送気回数10回/分, 肺への負荷水圧(10cm, H₂O)とし、オーバーフローする空気をトランスデューサーを介してレクチグラフ-8S(Recligraphy-8S)(三栄測器)上に記録した。動物にガラミン(gallamine triethiodide)1mg/kg, 静脈内投与した後、生理食塩水に溶解した抗原卵白アルブミン1mg/kgを静脈内投与して気道狭窄反応を惹起した。気道狭窄反応は15分記録した。薬物は5%アラビアゴム溶液に懸濁し抗原投与1時間前に経口投与した。以下、モルモットのイムノグロブリンG₁関与の気道狭窄反応抑制率(%)の結果を表3に示す。

実験例3 マウスの急性毒性試験(急性毒性)

5週令のICR系雄性マウス1群5匹とし、各検体1000mg/kgを経口投与し、7日間の死亡例を測定した。

以上の試験結果の代表例を表3に併せて記載する。

表3 モルモットのイムノグロブリンG₁(IgG₁)関与の気道狭窄反応に体する抑制作用及びマウスにおける急性毒性

化合物番号	抑制率(%)	匹数	急性毒性
9	71*	7	-
10	80**	7	-
12	78**	8	-
14	78**	8	-
22	82*	7	-
23	83*	7	-
25	83**	8	-
26	85*	6	-
27	81*	8	-
28	85*	6	-
29	81**	8	-
33	75*	8	0/5
34	78	7	-
36	80**	8	0/5
38	72*	8	-
45	91*	5	-
49	84**	7	-
50	76*	7	0/5
59	83*	6	-
76	89*	7	-
86	80	8	-
87	84**	8	0/5
88	79*	7	0/5
89	66*	7	-
90	64*	7	0/5
92	92**	8	0/5
93	83*	7	0/5
94	84*	5	0/5

95	63*	6	0/5
97	86*	7	0/5
137	89**	7	0/5

経口投与量は20mg/kgで非絶食。

対照群に対して * は $P < 0.05$, ** は $P < 0.01$ を示す。

急性毒性の欄において分母は実験に用いた動物数を示し、分子は死亡した動物数を示す。

実験例4 ラット脳ホモジェネートにおける過酸化脂質生成の抑制作用

雄性SDラットの脳組織をリン酸緩衝液中5%ホモジェネートとして用いた。同ホモジェネートを37℃, 1時間インキュベートした後、Ohkawaら[Analytical Biochemistry, 95, 551, 1979]の記載にしたがって過酸化脂質生成量をチオバルビツール酸法により測定した。被検薬物はジメチルスルホキシドに溶解して用いた。過酸化脂質生成の抑制作用は溶媒系加群の生成量と比較し、%抑制率として表わした。

表4 ラット脳ホモジェネードにおける過酸化脂質生成の抑制作用

化合物番号	各濃度における抑制(%)			
	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁹ M	10 ⁻¹⁰ M
50	16.7±3.2	66.5±12.4	100±0	—
α-トコフェロール	—	0	51.8±10.2	46.5±2.5

実験例数 n=4~6

実験例5 砂ネズミの実験的脳梗塞モデルにおける抗浮腫作用

雄性砂ネズミ(8~10週令)を用いた。エーテル麻酔下、右総頸動脈を1時間結紮し実験的脳梗塞をおこしたのち、結紮を解き再灌流した。再灌流1時間後に断頭し脳を摘出した右脳半球を分離した。それぞれ湿重量を測定したのち、96℃で24時間乾燥し乾燥重量を測定した。各脳半球について次式から水分含量(%)を測定した。

$$\text{水分含量(\%)} = \frac{(\text{湿重量} - \text{乾燥重量})}{\text{乾燥重量}} \times 100$$

また、結紮-再灌流中の神経脱落症状を観察した。薬物はアラビアゴム懸濁液として、総頸動脈結紮

表6 SHRラットにおける両側総頸動脈結紮時の虚血性痙攣発作の抑制作用

化合物番号	投与量 mg/kg	痙攣発作発現までの時間(分)
対照	—	151±5
50	3	204±7*
	10	220±9*

*P<0.05, 対照群と比較

実験例7 LTD.によるモルモット気道狭窄反応

モルモットにおけるLTD.(ロイコトリエンD₅)による気道狭窄反応はコンツェット-レスラー(Konzett-Rössler)法に従って測定した。モルモットをウレタン(1.5g/kg,腹腔内投与)麻酔下に背位固定し、切開した気管はカニューレを介して人工呼吸器(Harvard apparatus rodent respirator)に連結した。また、気管カニューレの側板を気道収縮変換器(7020型,Ugo Basile)に連結した。1回送気量5~7ml,送気回数70回/min,肺への負荷圧10cmH₂Oとし、オーバフローする空気量を変換器を介して記録した。LTD. 10μg/kgの静脈内投与

特開昭61-44840(30)

の1時間前に無麻酔下に経口投与した。

表5 砂ネズミの実験的脳梗塞モデルにおける抗浮腫作用

化合物番号	水分含量(%)		神経脱落症状の発現頻度
	正常側(左)	梗塞側(右)	
対照群	80.1±0.3	81.3±0.9*	5/6
50	79.8±1.0	80.3±1.0	1/6

*P<0.05, 正常側と比較(paired tテスト)

実験例6 自然発症高血圧ラット(SHR)の実験的脳梗塞モデルにおける痙攣発作誘発の抑制作用

雄性自然発症高血圧(SHR)ラット(約22週令)をベントバルビタール麻酔下に両側総頸動脈を同時に結紮し脳虚血にした。その後約4時間に亘って麻酔が覚めた状態で挙動を観察した。

薬物は両側総頸動脈結紮の1時間前にアラビアゴム懸濁液として、無麻酔下に経口投与した。

惹起される気道狭窄反応を15分間記録した。薬物は5%アラビアゴム溶液に懸濁し、LTD.投与1時間および24時間前に経口投与した。

表7 LTD.によるモルモット気道狭窄反応に対する抑制作用

化合物番号	Dose mg/kg	% Inhibition	
		1 hr	24 hr
50	0.313	58(7)	—
	1.25	77**(7)	—
	5	94**(7)	72**(10)
22	0.313	39(8)	—
	1.25	85**(8)	—
	5	90**(8)	24(10)
23	0.08	8(10)	—
	0.313	69*(9)	—
	1.25	80*(8)	—
	5	68*(7)	49*(10)
87	0.313	80*(10)	—
	1.25	89**(10)	—
	5	93**(10)	79**(10)
92	0.08	58(9)	—
	0.313	73*(9)	—
	1.25	83*(8)	—
	5	82*(9)	53*(10)

*P<0.05, **P<0.01(対照群に対して)

実験例8 血小板活性化因子(PAF)によるモルモット気道狭窄反応

NTA)投与によるラット腎障害

雄性SLC-Wistar ラット(4週令, 体重80g前後)を用いた。えさおよび水は自由に与え、代謝ケージに個別に飼育した。体重, 尿量, 尿蛋白(Bio-Red法)を計測した。実験最終日に腎臓を摘出し、その重量を測定し、さらに乾燥した後、重量を測定した。

薬物は5%アラビアゴム溶液に懸濁し、体重100gあたり1mlを経口投与した。Fe³⁺-NTAはAwaiら[Am. J. pathol., 95, 663-674(1979)]の方法に従ってFe³⁺-NTA=1:4(モル比)の混液を鉄として5mg/kg 3日間, 続いて10mg/kgを9日間腹腔内投与した。

モルモットにおけるPAP(1μg/kg, 静注)による気道狭窄反応はコンツェット-レスラー(Konzell-Rössler)法に従って測定した。以下の操作はロイコトリエンD₅(LTD₅)による気道狭窄反応の測定法と同様に行なった。薬物は5%アラビアゴム溶液に懸濁し、PAP投与1時間前に経口投与した。

表8 モルモット気道狭窄反応に対する抑制作用

化合物番号	用量 mg/kg	動物数	抑制率
50	0.313	8	66**
	1.25	8	94**
	5	8	85**
22	0.313	8	43*
	1.25	8	92**
	5	8	91**
23	0.08	8	75**
	0.313	8	71*
	1.25	8	73**
87	0.08	8	64**
	0.313	8	48
	1.25	8	71*
93	0.08	8	58
	0.313	8	87**
	1.25	8	70*

*P<0.05, **P<0.01: 対照群に対する信頼率

実験例9 鉄イオン-トリニトリロ三酢酸(Fe³⁺-

実験例10 ラット逆受身アルサス胸膜炎における初期血管透過性亢進反応および胸腔内SRS-A産生

ラット逆受身アルサス胸膜炎の惹起は山本らの方法(Agents and actions 5, 374-377, 1975)の方法に準じた。即ち、5mg/ml卵白アルブミン(EA)生理食塩水溶液1mlを尾静脈より投与し、直後に家兎抗EA抗血清0.2ml(1mgの抗体を含む)を胸腔内に投与した。血管透過性測定のためEA生理食塩水溶液投与直前に1%エバンスブルー生理食塩水溶液0.5mlを尾静脈投与した。胸膜炎惹起30分後に放血致死させ、胸腔内漏出色素量を求めた。また放血時に血液を採取し血清中の色素濃度を求めた。(胸腔内漏出色素量)/(血清中の色素濃度)の値を血管透過性のパラメーターとした。胸腔内SRS-A産生の測定は次の様に行なった。

胸膜炎惹起30分後にラットを放血致死させ、開胸し、2mlの生理食塩水で洗浄し、洗浄液に9mlの冷エタノールを加えた。氷水中で約30分放置した後、3000回転, 10分遠心し上清を検体とした。

表9 Fe³⁺-NTAによるラット腎障害に対する抑制作用

化合物番号	投与量 mg/kg/日	動物数	尿蛋白量		体重増加 (g)	腎の含水量	
			(mg/日)	抑制率 (%)		(ml)	抑制率 (%)
Fe ³⁺ -NTA 非投与群	-	6	5.1	-	68.3±2.3	528.0±8.8	-
Fe ³⁺ -NTA 投与群	-	5	25.1	-	9.8±5.4	713.8±52.9	-
50	20	6	7.5**	88	39.3±7.4**	562.7±24.3*	82
93	20	5	23.1	(10)	26.2±4.9*	700.2±55.6	7

*P<0.05, **P<0.01 対照群に対する信頼率

検体を減圧下蒸発乾固した後、生理食塩水0.5mlに溶かし、モルモット回腸標本を用いて生物検定した。SRS-A量はロイコトリエンD₅換算で求めた。

薬物は5%アラビアゴムに懸濁し、0.1mlを抗血清とともに投与した。

表10-a ラット逆受身アルサス型胸膜炎の初期血

管透過性亢進反応

化合物番号 用量 (mg/ラット)	抑制率	
	50	93
0.1	21	14
1	47**	43

*P<0.05, **P<0.01: 対照群に対する信頼率

溶液に溶解した。

表11 モルモット腹腔マクロファージのO₂⁻生成に対する抑制作用

化合物番号	濃度(M)	実験数	%抑制率
93	10 ⁻⁸	3	9±6
	10 ⁻⁵	3	33±12
	10 ⁻⁴	3	91±3
50	10 ⁻⁸	3	16±6
	10 ⁻⁵	3	38±3
	10 ⁻⁴	3	88±2
dl-α-トコフェロール	10 ⁻⁵	3	3±2
	10 ⁻⁴	3	11±6

実験例12 ラット腹腔内のSRS-A生成

オレンジ(Orange)らの方法に従い、ラット腹腔内のSRS-A生成に対する薬物の作用を以下の操作で検討した。生理食塩水で2倍に希釈したラット抗RA抗血清2mlをラット腹腔内に投与し、その2時間後に抗原液(EA, 2mg/5ml:ヘパリン50μg/mlと0.1%ゼラチンを含むタイロッド栄養)5mlを腹腔内に投与した。15分後エーテル麻酔下にラットを放血致死させ、腹腔液を回収した。この腹腔液

表10-b ラット逆受身アルサス型胸膜炎における

胸腔内のSRS-A産生に対する抑制作用

化合物番号 用量 (mg/ラット)	抑制率	
	50	93
0.1	49	-6
1	77**	56**

実験例11 モルモット腹腔マクロファージのスーパーオキシドアニオン(O₂⁻)産生

ハートレイ系モルモット(雌性, 400~450g)の腹腔内に流動パラフィン5mlを投与し、4日後に腹腔内ハanks緩衝液15ml注入に腹腔細胞を採取し、ウッド(Wood, P.R.)の方法に従って、腹腔マクロファージを精製した(純度:95%以上)。1×10⁷細胞/ml細胞液に調整した。マクロファージ1×10⁷細胞/ml 75mlにルミナル10⁻⁵M 5μlを添加し、ホルボールミリステートアセテート(PMA)1μg/ml 10μlを加えて、化学発光法によりO₂⁻産生を測定した。薬物は10%ジメチルスルホキシド水

を900g, 5分, 遠心し、エクソール処理上清を減圧乾固した。この乾固物を生理食塩水1mlに溶解し、含まれるSRS-A量をモルモット回腸を用いて生物検定した。薬物は1%ジメチルスルホキシド生理食塩水溶液に溶解し抗原投与1分前に腹腔内投与した。

表12 AA-2414のラット腹腔内における抗原抗体反応に準ずるSRS-A産生に対する抑制作用

	用量 mg/ラット i.p.	動物 数	SRS-A産生(ロイコ トリエンD ₅ ng/ ラット)	抑制率 (%)
対照群	-	6	26.5±3.9	-
50	1	6	7.5±2.0**	72

**P<0.01: 対照群に対する信頼率

参考例1

スベリン酸モノエチルエステル(40g, 0.2mole)に塩化チオニル(40ml)を加え40℃で2時間加熱。冷却後、過剰の塩化チオニルを減圧で除去し得られた油状物をベンゼン(300ml)に溶かし水冷却した。この混合物に塩化アルミニウム(80g, 0.6mole)を

徐々に加えた。反応液を室温で2時間攪拌したのち、水-水(500ml)に注いだ。この溶液に濃塩酸(100ml)を加えて攪拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥後濃縮した。得られたケトカルボン酸エチルエステルをエタノール(200ml)に溶解し、水冷した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム(5g)を少量ずつ加え、反応液を室温で1時間攪拌。過剰の試薬をアセトンで分解したのち水(400ml)を加えイソプロピルエーテルで生成物を抽出した。有機層を水洗、乾燥後減圧濃縮し、残渣をメタノール(200ml)と水(100ml)の混合溶媒に溶かし、これに水酸化ナトリウム(15g)を加え室温で攪拌した。2時間後、反応液を減圧濃縮したのち2N塩酸を加えてpH4.0とし酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を水洗、乾燥後減圧濃縮して8-ヒドロキシ-8-フェニルオクタン酸(25g)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表13に示した。

参考例2

8-ヒドロキシ-8-フェニルオクタン酸(25g)

付し、イソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1)で溶出すると先ず6-エトキシ-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサン酸(21g)がついで6-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサン酸(20g)が得られた。

参考例4

3-ベンゾイルプロピオン酸(35g, 0.18mole)のエタノール溶液(200ml)を水冷し、水素化ホウ素ナトリウム(10g, 0.26mole)を少量ずつ加えた。2時間攪拌したのち、水(200ml)と2N塩酸(100ml)を加えた。反応液を減圧濃縮したのち、酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をトルエン(300ml)に溶かし、D-カンファー-10-スルホン酸(0.1g)を加えて1時間加熱還流した。冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗ったのち、有機層を乾燥、減圧濃縮すると4-フェニル-4-ブテノライド(30g)が得られた。油状物質。核磁気共鳴スペクトル: δ 2.00-2.80(4H), 5.42(1H), 7.32(5H)。

をジクロロメタン(100ml)に溶解し、無水酢酸(12ml)、ピリジン(25ml)、ジメチルアミノピリジン(0.1g)を加え3時間室温で攪拌した。反応液を水洗した後、2N塩酸で2回洗滌した。有機層を水洗乾燥後、減圧濃縮して8-アセトキシ-8-フェニルオクタン酸(21g)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表13に示した。

参考例3

5-(4-メトキシベンゾイル)ペンタン酸エチル(50g, 0.19mole)のエタノール溶液(500ml)を水冷し、これに水素化ホウ素ナトリウム(10g)を徐々に加えた。反応1時間後、水(200ml)と2N塩酸(50ml)を加え減圧濃縮した。生成物を酢酸エチルに溶解し、有機層を水洗、乾燥後減圧濃縮した。生成物にメタノール(300ml)、水(100ml)と水酸化ナトリウム(40g)を加えて2時間攪拌し、メタノールを減圧で除去した。水層をイソプロピルエーテルで洗滌したのち、水層を塩酸でpH4.0とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに

同様に4-ベンゾイルブタン酸から5-フェニル-5-ペンタノライドを製造した。油状物質。核磁気共鳴スペクトル: δ 1.30-2.20(4H), 2.40-2.70(2H), 5.40(1H), 7.30(5H)。

参考例5

マグネシウム(1.2g, 0.05mole)をテトラヒドロフラン(50ml)に加えて、攪拌しながらブromベンゼン(8g, 0.05mole)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)を滴下した。1時間還流後、-70℃に冷却し、これに δ -バレロラクトン(6g, 0.05mole)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)を滴下した。-60℃で30分攪拌したのち、1時間かけて室温まで上昇させた。反応液に2N塩酸を加え酢酸エチルを加えて生成物を抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル-酢酸エチル(1:1)で溶出すると5-ベンゾイルペンタン-1-オール(5.5g)が得られた。これをエタノール(50ml)に溶かし、水冷後水素化ホウ素ナトリウム(1.0g)を加えて1時間攪拌した。反応液に

水(50ml)を加え、エタノールを減圧で除去した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジクロルメタン(50ml)にとかし、これにピリジン(20ml)と無水酢酸(8ml)を加え、室温で18時間放置した。反応液にエーテル(100ml)を加え、水、2 N塩酸、水で順次洗い、エーテル層を乾燥後、減圧濃縮して1-フェニル-1,6-ジアセトキシヘキサン(6g)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表13に示した。

参考例6

無水テトラヒドロフラン(100ml)に溶解した1-ブロム-2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルベンゼン10.0g(38.6mmole)に、アルゴン雰囲気下、-40℃でn-ブチルリチウム・ヘキサン溶液24.1ml(38.6mmole)を10分で滴下し、さらに20分間かくはん。つぎに、臭化第一銅3.32g(38.6×0.6mmole)を加え、-40~-20℃で1時間かくはん。ついで、テトラヒドロフラン(15ml)に溶解した臭化ベンジル6.60g(38.6mmole)を加えた後、

ole)にアルゴン雰囲気下、50℃でn-ブチルリチウム・ヘキサン溶液16.3ml(26mmole)を10分で滴下し、さらに50~56℃で20分間かくはん。つぎに、テトラヒドロフラン(30ml)に溶解した3-ブロムプロパノール・テトラヒドロピラニルエーテル5.80g(26mmole)を10分で滴下し、さらに10分間50℃でかくはん。水冷し、10%リン酸水溶液を加えて酸性とし、イソプロピルエーテルを加えて抽出。有機層をとり出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をメタノール(70ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸0.25g(26×1/20mmole)を加え、70℃で15分かくはん。空冷後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、溶媒留去。残渣にイソプロピルエーテル、水を加えて抽出。イソプロピルエーテル層を食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル溶出)4-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-4-フェニルブタノール7.00g(82%)を得た。物性お

冷浴をはずし、70℃で1時間かくはん。水冷し、1 N塩酸(50ml)を加えてかくはん。テトラヒドロフランを減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、不溶物をハーフロースーパーセルを通してろ別。イソプロピルエーテル層をとり出し、水洗、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)し、溶媒留去。残留液を減圧蒸留して1-ベンジル-2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルベンゼン8.62g(83%)を得た。bp 140~142℃(0.3mmHg), mp 70~71℃

同様にして1-(4-メトキシベンジル-2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルベンゼン, mp 53~54℃および1-ベンジル-2-メチル-3,4,5,6-テトラメトキシベンゼン, bp 148~150℃(0.3mmHg)を製造した。

参考例7

無水テトラヒドロフラン(70ml)に溶解した1-ベンジル-2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルベンゼン7.02g(26.0mmole)、1,1,2,2-テトラメチルエチレンジアミン4.32ml(26×1.1mm

および核磁気共鳴スペクトルは表14に示した。

参考例8

無水テトラヒドロフラン(15ml)に溶解した1-ベンジル-2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルベンゼン1.35g(5.0mmole))と1,1,2,2-テトラメチルエチレンジアミン0.83ml(5×1.1mmole)にアルゴン雰囲気下、50℃でn-ブチルリチウム・ヘキサン溶液3.1ml(5.0mmole)を5分で滴下し、さらに50~55℃で25分間かくはん。ついで、テトラヒドロフラン(5ml)に溶解した臭化n-ヘキシル0.83g(5.0mmole)を5分で滴下し、さらに50℃で10分間かくはん。反応溶液を水冷し、10%リン酸水溶液を加えて酸性とし、生成物をイソプロピルエーテルで抽出。有機層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(ヘキサン/イソプロピルエーテル溶出)7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-7-フェニルヘプタン1.37g(77%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトル

データは表14に示した。

参考例 9

無水テトラヒドロフラン(40ml)に溶解した1-ベンジル-2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルベンゼン4.05g(15mmole)と1,1,2,2-テトラメチルエチレンジアミン2.49ml(15×1.1mmole)に、アルゴン雰囲気下、50℃でn-ブチルリチウム・ヘキサン溶液9.4ml(15mmole)を5分で滴下し、さらに50~55℃で25分間かくはん。つぎに、テトラヒドロフラン(10ml)に溶解した6-ブロムヘキサン酸0.98g(5.0mmole)と1,1,2,2-テトラメチルエチレンジアミン0.76ml(5.0mmole)を5分で滴下し、さらに10分間50℃でかくはん。反応液を氷冷し、10%リン酸水溶液を加えて酸性とし、生成物をイソプロピルエーテルで抽出。有機層をとり出し、飽和食塩水で洗浄。有機層に0.5N水酸化ナトリウム(水溶液)(50ml)を加え抽出。水層をとり出し、10%リン酸水溶液を加えて酸性とし、イソプロピルエーテルを加えて抽出。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水で洗浄、乾燥(硫

酸マグネシウム)、溶媒留去して粗縮合体を得た。

一方、メタノール(10ml)を-10℃に冷却し、塩化チオニル1.08ml(15 mmole)を10分で滴下。10分後、メタノール(10ml)に溶解した上記粗縮合体を10分で滴下。20分後、水浴をはずし、室温で30分かくはん。溶媒留去し、残渣にイソプロピルエーテル、水を加えて生成物を抽出。イソプロピルエーテル層を食塩水で洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル/ヘキサン溶出)7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-7-フェニルヘプタン酸メチル1.00gを得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表14に示した。

参考例 10

無水テトラヒドロフラン(15ml)に溶解した1-ベンジル-2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンゼン1.51g(5.0mmole)と1,1,2,2-テトラメチルエチレンジアミン0.83ml(5×1.1mmole)にアルゴン雰囲気下、-5℃でn-ブチルリ

チウム・ヘキサン溶液3.1ml(5.0mmole)を5分で滴下し、さらに-5~0℃で25分間かくはん。つぎに、テトラヒドロフラン(5ml)に溶解した4-クロロブタノール・テトラヒドロピラニルエーテル0.96g(5.0mmole)を5分で滴下し、さらに15分間氷冷かくはん。ついで水浴をはずし、室温で20分かくはん。反応溶液を氷冷し、10%リン酸水溶液を加えて酸性とし、生成物をイソプロピルエーテルで抽出。有機層をとり出し、食塩水で洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、ついで溶媒を留去し、残渣をメタノール(15ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸48mg(5×1/20mmole)を加え、70℃で15分かくはん。空冷後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、溶媒留去。残渣にイソプロピルエーテル、水を加えて抽出。イソプロピルエーテル層を食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル溶出)5-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)-5-フェニルペンタン-1

-オール1.29g (69%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは、表14に示した。

参考例 11

ジクロルメタン(30ml)に溶解した4-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-4-フェニルブタン-1-オール3.28g(10.0 mmole)とトリエチルアミン2.10ml(10×1.5mmole)に-5℃で塩化メタンスルホニル1.37g(10×1.2mmole)のジクロルメタン(10ml)溶液を30分にわたって滴下し、さらに氷冷かくはん下に反応を20分続けた。反応液に冷水を加えて反応を止め、ジクロルメタン層をとり出し、冷希塩酸、食塩水で順次洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をアセトン(50ml)に溶解し、ヨウ化ナトリウム4.5g(10×3 mmole)を加え、50℃で2時間かくはん。アセトンを留去し、残渣にイソプロピルエーテル、水を加えて生成物を抽出。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(ヘキサン/イソ

プロピルエーテル溶出)1-ヨウド-4-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-4-フェニルブタン4.07g(93%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表14に示した。

参考例12

1-ヨウド-4-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-4-フェニルブタン4.19g(5.0mmole)のシメチルスルホキサイド(30ml)溶液にシアン化ナトリウム0.74g(5×3mmole)を加え、50℃で2時間かくはん。反応溶液を氷冷し、イソプロピルエーテル、水を加えてかくはん。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル/ヘキサン溶出)、5-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-5-フェニルバレロニトリル1.65g(98%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表14に示した。

シ-1-オール1.42g(4.0mmole)のピリジン(10ml)溶液を加え、室温で一晩かくはん(16時間)。反応液を氷水にあげ、ジクロルメタンで生成物を抽出。ジクロルメタン層をとり出し、溶媒留去。残渣にイソプロピルエーテルと1N塩酸を加え生成物を抽出。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水洗浄。つぎに、イソプロピルエーテル層に0.5N NaOH(50ml)を加え生成物を水層に移行させた。この水層をとり出し、10%リン酸水溶液を加え、酸性とした後、イソプロピルエーテルでカルボン酸を抽出。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル溶出)、6-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-6-フェニルヘキサノ酸1.07g(72%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表14に示した。

参考例15

7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチル

参考例13

5-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-5-フェニルバレロニトリル1.01g(3.0mmole)をエタノール(10ml)に溶解し、3N水酸化ナトリウム(10ml)を加え、90℃で一晩(15時間)かくはん。空冷後、エタノールを減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、10%リン酸水溶液を加えて酸性とした後抽出。食塩水で洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去し、目的物をイソプロピルエーテルで結晶化すると5-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-5-フェニル 吉草酸1.06g(99%)mp 142~143℃が得られた。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表14に示した。

参考例14

無水ピリジン(20ml)にかきまぜながら15~20℃でよく乾燥した三酸化クロム2.40g(4.0×6mmole)を少しずつ注意して加え、橙褐色かゆ状溶液を調製。この溶液に6-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-6-フェニルヘキサ

ルフェニル)-7-フェニルヘプタン酸1.99g(5.0mmole)をメタノール(20ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム(10ml)を加え、50℃で2時間かくはん。空冷後、メタノールを減圧留去し、残渣に10%リン酸水溶液を加えて酸性とし、生成物をイソプロピルエーテルで抽出。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去して7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-7-フェニルヘプタン酸1.92g(100%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表14に示した。

参考例16

ナトリウムアミド0.87g(12.8×1.25×1.4mmole)の無水テトラヒドロフラン(10ml)懸濁液にアルゴン雰囲気下、室温でプロパギルアルコール・テトラヒドロピラニルエーテル2.24g(12.8×1.25mmole)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を5分で滴下。滴下後、反応温度を50℃にあげ、1時間かくはん。つぎに、-5℃とし、ヘキサメチルホスホロアミド(6ml)を添加し、1-ヨウド-4-(2,5-ジ

メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-4-フェニルブタン5.60g(12.8mmole)のテトラヒドロフラン(23ml)溶液を10分で滴下。さらに30分氷冷かくはんを続けた後、氷浴をはずし、室温で30分かくはん。反応物を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を止め、イソプロピルエーテルを加えて生成物を抽出。有機層をとり出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をメタノール(50ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸0.12g(12.8×1/20mmole)を加え、70℃で15分かくはん。空冷後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、溶媒留去。残渣にイソプロピルエーテル、水を加えて生成物を抽出。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル/ヘキサン溶出)、7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-7-フェニル-2-ヘプテン-1-オール4.31g(92%)を得た。物性および核磁気共鳴ス

ベクトルデータは表14に示した。

参考例17

9-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-9-フェニル-3-ノニ-1-オール1.970g(5.0mmole)エタノール(20ml)溶液に5%パラジウム-炭素(0.2g)を加え、室温下で接触還元を2時間行った。触媒をろ別し、エタノールを減圧留去。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製して(イソプロピルエーテル溶出)、9-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-9-フェニルノナール1.97g(99%)を得た。物性および核磁気共鳴スベクトルデータは表14に示した。

参考例18

p-ヒドロキシ安息香酸メチル1.52g(10.0mmole)のジメチルホルムアミド(15ml)溶液に氷冷下、ナトリウム(60%,油性)0.42g(10×1.05mmole)を加え、5分間かくはん。氷浴をはずし、1-ヨウド-7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-7-フェニルヘプタン4.80g(10.0mmole)のジメチルホルムアミド(15ml)溶液を添加。

ついで、50℃に温度をあげ、1時間かくはん。氷冷し、希塩酸を加え反応を止め、生成物をイソプロピルエーテルで抽出。イソプロピルエーテル層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー付し、精製して(ヘキサン/イソプロピルエーテル溶出)、4-[7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-7-フェニルヘプトキシ]安息香酸メチル4.95g(98%)を得た。物性および核磁気共鳴スベクトルデータは表14に示した。

参考例19

ジイソプロピルアミン0.50ml(3.0×1.2mmole)の無水テトラヒドロフラン(5ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、-20℃でn-ブチルリチウム・ヘキサン溶液2.1ml(3.0×1.1mmole)を5分で滴下し、さらに-20~-5℃で10分間かくはん。混合溶液を-20℃とし、イソ酪酸エチル0.38g(3.0×1.1mmole)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液を5分で滴

下。-20~-5℃で20分かくはん後、-20℃で1-ヨウド-5-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-5-フェニルペンタン1.36g(3.0mmole)のテトラヒドロフラン(14ml)溶液を5分で滴下。ついで、-20~10℃で1.5時間かくはん。反応溶液を氷冷し、1N塩酸を加えて反応を止め、イソプロピルエーテル、食塩を加えて生成物を抽出。有機層をとり出し、飽和食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残留液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製(ヘキサン/イソプロピルエーテル溶出)して、7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸エチル1.20g(91%)を得た。物性および核磁気共鳴スベクトルデータは表14に示した。

参考例20

7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸エチル1.20g(2.73mmole)のエタノール(12ml)溶液に、3N水酸化ナトリウム(9ml)を加え、

プロピルエーテルで再結。mp. 77~78℃)

90℃で一晩(15時間)かくはん。冷却後、エタノールを減圧留去し、残渣に10%リン酸水溶液を加え酸性とした後、イソプロピルエーテルで生成物を抽出。イソプロピルエーテル層を食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去して7-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニルヘプタン酸1.11g(99%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表14に示した。

参考例 21

6-[4-(1-イミダゾリル)ベンゾイル]ヘキサノ酸メチル9.00g(30mmole)をメタノール(90ml)に溶解し、氷冷かくはん。水素化ホウ素ナトリウム0.86g(30×0.75mmole)を添加し、30分氷冷かくはんを続けた。アセトンを加えた後、溶媒留去。残渣にクロロホルム、水を加えて抽出。クロロホルム層をとり出し、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去して7-ヒドロキシ-7-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]ヘプタン酸メチル9.10g(100%)を得た。(一部、酢酸エチル/イソ

表13







化合物番号	参照した参考例番号	R*	X ¹	Y ¹	n ¹	分子式 物性、融点(℃)	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 (δ値, ppm)
A-1	1		OH	COOH	6	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ 油状	1.1-1.8(8H), 2.29(2H), 4.63(1H), 7.30(5H)
A-2	2		OCOMe	COOH	6	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ 油状	1.08-1.98(10H), 2.04(3H), 2.30(2H), 5.70(1H), 7.30(5H)
A-3	3		OH	COOH	4	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ 油状	1.1-1.9(6H), 2.29(2H), 3.77(3H), 4.59(1H), 6.83(2H), 7.20(2H)
A-4	3		OMe	COOH	4	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ 油状	1.16(3H), 1.1-1.95(4H), 2.31(2H), 3.26(2H), 3.78(3H), 4.13(1H), 6.84(2H), 7.19(3H)

表13(つづき)







A-5	5		OCOMe	OCOMe	5	C ₁₆ H ₁₈ O ₄ 油状	1.10-1.98(8H), 2.00(3H), 2.03(3H), 4.00(2H), 5.71(1H), 7.30(5H)
A-6	2		OCOMe	COOH	4	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ 油状	1.1-1.98(6H), 2.06(6H), 2.32(2H), 5.72(1H), 7.31(5H)
A-7	2		OCOMe	COOH	3	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ 油状	1.1-1.98(14H), 2.07(3H), 2.37(2H), 5.71(1H), 7.33(5H)
A-8	2		OCOMe	COOH	4	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ S 油状	1.1-1.9(6H), 2.03(3H), 2.33(2H), 6.01(1H), 6.93(2H), 7.21(1H)
A-9	1		OH	COOH	5	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ 油状	1.1-1.8(8H), 2.29(2H), 4.63(1H), 7.30(5H)
A-10	1		OH	COOH	6	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ 油状	1.2-1.85(10H), 2.05(2H), 2.30(2H), 2.88(2H), 4.60(1H), 7.14(3H)

表13(つづき)







A-11	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 油状	1.1-1.9(8H), 2.29(2H), 3.77(3H), 4.59(1H), 6.83(2H), 7.20(2H)
A-12	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 油状	1.10-1.90(8H), 2.0(2H), 2.29(2H), 2.88(4H), 4.59(1H), 7.13(3H)
A-13	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 83-85	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 5.43(1H), 7.20-8.20(7H)
A-14	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ S	1.1-1.9(8H), 2.0-2.4(2H), 2.43(3H), 4.80(1H), 6.5-6.8(2H)
A-15	2		OCOMe	COOEt	4	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 油状	1.20(3H), 1.1-1.9(8H), 2.30(3H), 2.25(2H), 4.08(2H), 5.71(1H), 7.29(3H)
A-16	2		OCOMe	OCOMe	8	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 油状	1.1-1.98(14H), 2.05(3H), 2.28(2H), 3.64(3H), 5.71(1H), 7.30(3H)

表13(つづき)







A-23	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂	1.1-1.85(8H), 2.25(2H), 3.76(3H), 4.50(1H), 6.75(3H)
A-24	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂	1.40(10H, m), 2.28(2H, m), 2.34(3H, s), 4.61(1H, t), 7.32(4H, m)
A-25	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂	1.40(10H, m), 2.24(2H, s), 4.58(1H, t), 7.05(3H, m)
A-26	1		OH	COOH	7	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ (250.34) C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 71.97:H, 8.86 油状	1.1-1.9(12H), 2.30(2H), 4.63(1H), 7.29(5H), 7.61(2H)
A-27	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ (252.31) C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 66.65:4.7.99 油状	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 3.81(3H), 4.86(1H), 6.70(2H), 6.89(3H), 7.22(2H)
A-28	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ (240.27) C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 64.99:H, 7.13 油状	1.1-1.9(8H), 2.28(2H), 4.62(1H), 6.4-7.4(6H)

表13(つづき)







A-17	2		OCOMe	COOEt	4	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ S 油状	1.22(3H), 1.1-2.2(8H), 2.08(3H), 2.27(3H), 4.07(2H), 6.01(1H), 7.00(2H), 7.24(2H)
A-18	1,2		OCMe	COOEt	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂	1.2-2.0(8H), 1.22(3H), 2.03(3H), 2.24(2H), 4.09(2H), 5.70(1H), 7.29(3H)
A-19	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ FO ₂	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 4.63(1H), 6.97(2H), 7.0-7.5(2H), 7.27(2H)
A-20	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ ClO ₂ 97-98	1.1-1.9(8H), 2.29(2H), 4.61(1H), 5.83(2H), 7.24(4H)
A-21	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 82-84	1.1-1.9(8H), 2.27(2H), 2.30(3H), 4.57(1H), 6.51(2H), 7.12(4H)
A-22	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂	1.1-1.9(8H), 1.22(6H), 2.28(2H), 2.87(1H), 4.59(1H), 6.57(2H), 7.17(4H)

表13(つづき)







A-29	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ (236.31) C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 71.18:H, 8.53 油状	1.1-1.9(8H), 2.30(5H), 4.89(1H), 6.22(2H), 7.0-7.5(4H)
A-30	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ (252.31) C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 66.65:H, 7.99 油状	1.1-1.9(8H), 2.29(2H), 3.78(3H), 4.61(1H), 5.88(2H), 6.7-7.3(4H)
A-31	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₁₂ ClO ₂ (256.73) C ₁₅ H ₁₂ ClO ₂ 60.82:H, 6.67 油状	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 4.61(1H), 6.38(2H), 7.1-7.4(4H)
A-32	1		OH	COOH	4	C ₁₅ H ₁₂ FO ₂ (226.25) C ₁₅ H ₁₂ FO ₂ 63.70:H, 6.68 103~104	1.1-1.9(6H), 2.33(2H), 4.67(1H), 6.9-7.4(2H), 7.00(2H), 7.29(2H)
A-33	1		OH	COOH	4	C ₁₅ H ₁₂ ClO ₂ (242.70) C ₁₅ H ₁₂ ClO ₂ 59.39:H, 8.23 108~109	1.1-1.9(6H), 2.33(2H), 4.66(1H), 7.1-7.4(2H), 7.27(4H)
A-34	1		OH	COOH	4	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ (222.28) C ₁₅ H ₁₂ O ₂ 70.25:H, 8.16 72~73	1.1-1.9(6H), 2.30(2H), 2.32(3H), 4.61(1H), 5.99(2H), 7.16(4H)

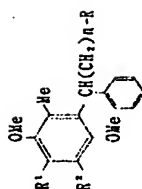
表13(つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	R	分子式 物性・融点(°C)	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 (δ値, ppm)
A-35	1			C ₁₀ H ₇ BrO ₂ (301.19) C: 51.84; H: 5.69 87~89	1.1-1.9(8H), 2.29(2H), 4.60(1H), 6.36(2H), 7.16(2H), 7.44(2H)
A-36	1			C ₁₀ H ₇ F ₂ O ₂ (290.28) C: 57.93; H: 5.90 油状	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 4.71(1H), 6.24(2H), 7.4-7.7(4H)
A-37	4			C ₁₈ H ₂₁ O ₂ (228.25) C: 68.41; H: 5.30; N: 12.27. 油状	2.0-2.9(2H), 2.65(2H), 5.54(1H), 7.19(1H), 7.27(1H), 7.44(4H), 7.85(1H)
A-38	21			C ₁₈ H ₂₁ O ₂ (274.32) C: 65.68; H: 6.61; N: 10.21. 104~106	1.6-1.9(4H), 2.35(2H), 3.65(3H), 3.79(1H), 4.76(1H), 7.13(1H), 7.25(1H), 7.30(2H), 7.47(2H), 7.70(1H)
A-39	21			C ₁₈ H ₂₁ O ₂ (288.35) C: 66.65; H: 6.99; N: 9.72. 油状	1.2-1.9(6H), 2.30(2H), 3.65(3H), 3.74(1H), 4.74(1H), 7.13(1H), 7.24(1H), 7.29(2H), 7.46(2H), 7.68(1H)
A-40	21			C ₁₈ H ₂₁ O ₂ (302.37) C: 67.53; H: 7.33; N: 9.26. 77~78	1.2-1.9(8H), 2.28(2H), 3.63(3H), 3.66(1H), 4.73(1H), 7.13(1H), 7.24(1H), 7.29(2H), 7.46(2H), 7.69(1H)

表13(つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	R	分子式 物性・融点(°C)	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 (δ値, ppm)
A-41	4			C ₁₈ H ₂₁ O ₂ (242.28) C: 69.40; H: 5.82; N: 11.56. 油状	2.0-2.8(2H), 2.60(2H), 5.12(2H), 5.48(1H), 6.88(1H), 7.07(1H), 7.16(2H), 7.32(2H), 7.58(1H)
A-42	21			C ₁₈ H ₂₁ O ₂ (266.55) C: 66.65; H: 6.99; N: 9.72. 油状	1.8-1.9(4H), 2.30(2H), 3.55(1H), 3.62(3H), 4.68(1H), 5.05(2H), 5.86(1H), 6.97(1H), 7.07(2H), 7.32(2H), 7.42(1H)
A-43	21			C ₁₈ H ₂₁ O ₂ (302.37) C: 67.53; H: 7.33; N: 9.26. 油状	1.2-1.9(6H), 2.26(2H), 3.33(1H), 3.62(3H), 4.66(1H), 5.05(2H), 6.85(1H), 6.97(1H), 7.07(2H), 7.32(2H), 7.41(1H)
A-44	21			C ₁₈ H ₂₁ O ₂ (316.40) C: 68.33; H: 7.65; N: 9.35. 油状	1.2-1.9(8H), 2.26(2H), 3.17(1H), 3.62(3H), 4.66(1H), 5.06(2H), 6.86(1H), 6.99(1H), 7.08(2H), 7.32(2H), 7.43(1H)

表14



化合物番号	R ¹	R ²	R	分子式 物性・融点(°C)	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 (δ値, ppm)
B-1	7	Me	OH	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ 油状	1.87(3H), 2.1-2.3(1H), 2.52(2H), 3.51(3H), 3.57(3H), 3.63(2H), 4.81(1H), 7.23(5H)
B-2	7	Me	OH	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ 油状	1.3-1.8(2H), 1.9-2.5(3H), 2.06 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.24(3H), 3.59(3H), 3.63(2H), 4.59(1H), 7.21 (5H)
B-3	7	Me	OH	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ 油状	1.2-1.8(4H), 1.9-2.4(3H), 2.06 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.25(3H), 3.60(3H), 3.62(2H), 4.56(1H), 7.20 (5H)

表14(つづき)

化合物番号	R ¹	R ²	R	分子式 物性・融点(°C)	核磁気共鳴スペクトル TMS内部標準 (δ値, ppm)
B-4	7	Me	OH	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ 油状	1.2-1.8(6H), 1.80(1H), 2.0-2.5(2H), 2.06(3H), 2.15(3H), 2.18(3H), 3.26(3H), 3.58(2H), 3.60(3H), 4.57(1H), 7.20(5H)
B-5	7	Me	OH	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ 油状	1.1-1.9(8H), 1.9-2.4(3H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.24(3H), 3.60(3H), 3.61(2H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-6	8	Me	Me	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ 油状	0.83(3H), 1.24(8H), 1.9-2.5(2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-7	9	Me	COOMe	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ 油状	1.1-1.8(6H), 1.9-2.4(3H), 2.07 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.24(2H), 3.24(3H), 3.59(3H), 3.61(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-8	10	MeO	OH	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ 油状	1.2-1.8(4H), 1.45(1H), 1.9-2.4 (2H), 2.12(3H), 3.34(3H), 3.58(2H), 3.75(3H), 3.84(3H), 3.90(3H), 4.41(1H), 7.21(5H)
B-9	10	MeO	OH	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ 油状	1.1-1.8(8H), 1.9-2.5(3H), 2.12 (3H), 3.33(3H), 3.58(2H), 3.76(3H), 3.84(3H), 3.90(3H), 4.41(1H), 7.21 (5H)

表14(つづき)

B-10	11	Me	Me	I	2	$C_{10}H_{11}O_2$ 油状	2.13(3H), 2.17(3H), 2.20(3H), 2.81(2H), 3.06(2H), 3.16(3H), 3.61(3H), 4.61(1H), 7.20(5H)
B-11	11	Me	Me	I	3	$C_{11}H_{13}O_2$	1.5-2.0(2H), 2.0-2.6(2H), 2.06(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.19(2H), 3.26 (3H), 3.60(3H), 4.60(1H), 7.22(5H)
B-12	11	Me	Me	I	4	$C_{12}H_{15}O_2$	1.2-1.8(2H), 1.86(2H), 1.9-2.5 (2H), 2.08(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.13(2H), 3.22(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-13	11	Me	Me	I	6	$C_{14}H_{19}O_2$	1.1-1.6(6H), 1.75(2H), 1.9-2.4 (2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.12(2H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-14	12	Me	Me	CN	2	$C_{11}H_{15}NO_2$	2.14(6H), 2.17(3H), 2.25(2H), 2.61(2H), 3.14(3H), 3.61(3H), 4.61(1H), 7.20(5H)
B-15	12	Me	Me	CN	3	$C_{12}H_{17}NO_2$ 油状	1.4-1.8(2H), 2.0-2.6(2H), 2.05 (3H), 2.16(3H), 2.19(3H), 2.33(2H), 3.26(3H), 3.61(3H), 4.59(1H), 7.21(5H)






表14(つづき)

B-16	12	Me	Me	CN	4	$C_{13}H_{19}NO_2$ 油状	1.1-1.9(4H), 1.9-2.5(2H), 2.07 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.26(2H), 3.22(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-17	12	Me	Me	CN	6	$C_{15}H_{23}NO_2$ 油状	1.1-1.8(3H), 1.9-2.4(2H), 2.06 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.26(2H), 3.23(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20 (5H)
B-18	11	MeO	MeO	I	4	$C_{14}H_{19}O_3$ 油状	1.2-1.6(2H), 1.84(2H), 2.0-2.4 (2H), 2.13(3H), 3.13(2H), 3.35(3H), 3.75(3H), 3.83(3H), 3.89(3H), 4.40(1H), 7.20(5H)
B-19	13	Me	Me	COOH	2	$C_{15}H_{21}O_3$ 139-140	2.07(3H), 2.13(3H), 2.17(3H), 2.31 (3H), 2.54(2H), 3.20(3H), 3.60(3H), 4.57(1H), 7.22(5H), 8.83(1H)
B-20	13	Me	Me	COOH	3	$C_{16}H_{23}O_3$ 142-143	1.4-1.8(2H), 1.9-2.4(2H), 2.07 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.35(2H), 3.24(3H), 3.59(3H), 4.58(1H), 7.19(5H), 10.1(1H)
B-21	13, 14	Me	Me	COOH	4	$C_{15}H_{21}O_3$ 油状	1.1-1.5(2H), 1.63(2H), 2.0-2.4 (2H), 2.06(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.30(2H), 3.23(3H), 3.59(3H), 4.54(1H), 7.19(5H), 9.10(1H)

表14(つづき)

B-22	13, 15	Me	Me	COOH	5	$C_{15}H_{21}O_3$ 油状	1.1-1.8(6H), 1.9-2.4(2H), 2.07 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.28(2H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H), 8.65(1H)
B-23	13	Me	Me	COOH	6	$C_{15}H_{21}O_3$ 油状	1.1-1.8(6H), 1.9-2.4(2H), 2.07 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.28(2H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H), 8.20(1H)
B-24	16	Me	Me	$-C \equiv C - (CH_2)_3 -$ $C \equiv C - CH_2OH$	3	$C_{15}H_{21}O_3$ 油状	1.2-1.8(4H), 1.85(1H), 2.0-2.6 (8H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.26(3H), 3.60(3H), 4.20(2H), 4.58(1H), 7.21(5H)
B-25	16	Me	Me	$-C \equiv C - CH_2OH$	3	$C_{15}H_{21}O_3$ 油状	1.3-1.7(2H), 1.78(1H), 2.0-2.6 (4H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.26(3H), 3.60(3H), 4.19(2H), 4.57(1H), 7.21(5H)
B-26	16	Me	Me	$-C \equiv C - CH_2CH_2OH$	4	$C_{16}H_{23}O_3$ 油状	1.2-1.7(4H), 1.83(1H), 1.9-2.4 (4H), 2.07(3H), 2.15(3H), 2.17(3H), 2.35(2H), 3.25(3H), 3.60(3H), 3.63 (2H), 4.56(1H), 7.20(5H)
B-27	17	Me	Me	OH	8	$C_{15}H_{21}O_3$ 油状	1.1-1.7(12H), 1.9-2.4(2H), 2.08 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.27(1H), 3.23(3H), 3.53(2H), 3.58(3H), 4.56(1H), 7.19(5H)

表14(つづき)

B-28	16	Me	Me	$-C \equiv C - CH_2OH$	6	$C_{17}H_{25}O_3$ 油状	1.1-1.7(8H), 1.83(1H), 1.9-2.4 (4H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.23(3H), 3.60(3H), 4.20(2H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-29	18	Me	Me		2	$C_{18}H_{25}O_3$ 油状	2.06(3H), 2.15(3H), 2.17(3H), 2.76 (2H), 3.06(3H), 3.52(3H), 3.80(3H), 3.92(2H), 4.85(1H), 6.75(1H), 6.88 (1H), 7.0-7.4(6H), 7.72(1H)
B-30	20	Me	Me		2	$C_{17}H_{25}O_4$ 132-133	2.06(3H), 2.09(3H), 2.15(3H), 2.79 (2H), 3.20(3H), 3.54(3H), 4.11(2H), 4.81(1H), 6.83(1H), 7.03(1H), 7.22 (5H), 7.40(1H), 8.07(1H), 9.94(1H)
B-31	18	Me	Me		6	$C_{17}H_{25}O_4$ 油状	1.2-1.6(6H), 1.84(2H), 2.0-2.5(2H), 2.08(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.23 (3H), 3.60(3H), 3.85(3H), 3.94(2H), 4.55(1H), 6.85(2H), 7.20(5H), 7.95 (2H)
B-32	20	Me	Me		6	$C_{17}H_{25}O_4$ 油状	1.1-1.7(6H), 1.72(2H), 2.0-2.5 (2H), 2.08(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.23(3H), 3.59(3H), 3.83(2H), 4.56 (1H), 6.84(2H), 7.19(5H), 8.01(2H), 12.0(1H)
B-33	19	Me	Me		4	$C_{18}H_{25}O_4$ 油状	1.1-1.6(6H), 1.12(6H), 1.20(3H), 1.9-2.4(2H), 2.07(3H), 3.14(3H), 2.17(3H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.07 (2H), 4.54(1H), 7.20(5H)

疫14(つづき)

B-34	20	Me	Me	Me -C-COOR Me	4	C ₈ H ₁₇ O ₆ 油状	1.1-1.6(6H), 1.15(6H), 1.9-2.4 (2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.22(3H), 3.58(3H), 4.55(1H), 7.19(5H), 11.1(1H)
B-35	19	MeO	MeO	Me -C-COOEt Me	4	C ₈ H ₁₇ O ₆ 油状	1.1-1.6(6H), 1.12(6H), 1.20(3H), 1.9-2.4(2H), 2.12(3H), 3.33(3H), 3.75(3H), 3.85(3H), 3.88(3H), 4.07 (2H), 4.38(1H), 7.20(5H)
B-36	20	MeO	MeO	Me -C-COOH Me	4	C ₈ H ₁₇ O ₆ 油状	1.1-1.6(6H), 1.15(6H), 1.9-2.4(2H), 2.11(3H), 3.33(3H), 3.74(3H), 3.83 (3H), 3.85(3H), 4.38(1H), 7.20(5H), 9.00(1H)
B-37	11	Me.	Me	I	5	C ₈ H ₁₇ I ₃	1.2-1.6(4H), 1.79(2H), 1.9-2.3 (2H), 2.07(3H), 2.15(3H), 2.18(3H), 3.12(2H), 3.24(3H), 3.50(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-38	12	Me	Me	CH	5	C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₆	1.2-1.8(6H), 1.9-2.4(2H), 2.07 (3H), 2.15(3H), 2.18(3H), 2.35(2H), 3.23(2H), 3.61(3H), 4.55(1H), 7.21(5H)

ラフィーにて(溶離液: IPE)精製し、3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ジメトキシフェニル)-
-ブタン-1-オールを得た。(3g, 30%)
 δ 3.67(3H, s), 3.62(3H, s), 3.49(2H, m), 2.27(3
H, s), 2.17(3H, s), 2.02(2H, m), 1.37(3H, d, 7Hz)

参考例 23

アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド(1ml, 11mmol)のジクロロメタン溶液(25ml)を-70℃に冷却した。これにDMSO(1.7ml, 22mmol)とジクロロメタン(5ml)の混合溶媒を反応液の温度を-60℃以下に保ちながら滴下した。続いて3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ジメトキシベンジル)ブタン-1-オール(3g, 11mmol)のジクロロメタン溶液(10ml)を滴下した。15分間-70℃にて攪拌した後トリエチルアミン(7ml, 50mmol)を滴下した。その後、反応液の温度が室温になるまで攪拌した。反応液に水(50ml)を加えた後に減圧にて濃縮した。残留物を1PEにて抽出した。有機層を水洗、乾燥後減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して3-(3

参考例 22

アルゴン雰囲気下、2-プロモ-3,5,6-トリメチル-1,4-ジメトキシベンゼン(10g, 40mmol)のTHF溶液(50ml)を-70℃に冷却した。n-ブチルリチウム(20%ヘキサン溶液)を滴下して10分間-70℃にて攪拌した。続いて臭化第一銅(5.70g, 40mmol)を加えた後に反応液の温度を0℃まで上昇させた。反応液を再度、-70℃に冷却した後、臭化クロチル(5.4g, 40mmol)を加えた。反応液が室温になるまで攪拌した後、水100mlを加え反応を止めた。反応液をIPÉで抽出し、有機層は水洗、乾燥後減圧にて濃縮した。残留物をTHF(50ml)に溶かし、水酸化ホウ素ナトリウム(1g)を加えた。反応液に3-フッ化ホウ素エーテレート(1.5ml)を滴下した。1時間攪拌後、水50mlを加え、さらに3規定水酸化カリウム水溶液(50ml)を滴下した。反応液に冷却下、30%過酸化水素水を加え、そのまま18時間攪拌した。反応液をIPÉにて抽出した。有機層は水洗、乾燥後減圧にて濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

δ 9.68(1H,l), 3.83(1H,m), 2.67(3H,s), 3.60(3H,s), 2.89(2H,dd,2hz,8hz), 2.27(3H,s), 2.16(6H,s), 1.33(3H,s)

参考例 24

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(1 g, 24 mmol, 60%オイル分散をヘキサンで洗浄後減圧で乾燥)にDMSO(30 ml)を加え80℃にて1時間加熱攪拌した。冷却後、反応液に3-カルボキシルプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド(4.6 g, 11 mmol)を加え室温にて攪拌した。10分攪拌後、3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ジメトキシフェニル)ブタナール(2.7 g, 11 mmol)のTHF溶液(5 ml)を滴下した。反応液は室温にて2時間攪拌した後水(50 ml)を加えた。有機層をトルエン(100 ml)で洗浄した後、水層を2規定塩酸にてpH 4としIPEにて抽出した。有機層は水洗、乾燥後減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離液:IPE)7-(1,

4-ジメトキシ-3,5,6-トリメチルフェニル)

-4-オクテン酸を得た。(2.2g, 68%)

δ 8.80(1H, COOH), 5.38(2H, m), 3.63(3H, s), 3.60(3H, s), 3.25(1H, s), 2.40(6H, m), 2.25(3H, s), 2.15(6H, s), 1.30(3H, d, 7hz)

これを酢酸エチル(20ml)に溶かし、5%Pd-C(0.2g)を加え常圧接触還元に付した。6時間後、触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮して7-(1,4-ジメトキシ-3,5,6-トリメチル)フェニルオクタン酸を得た。(2g, 90%)

δ 9.20(1H, COOH), 3.65(6H, s), 3.23(1H, m), 2.30(2H, m), 2.24(3H, s), 1.66(6H, m), 1.29(3H, d, 7hz)

代理人 弁理士 天 井 作 次



第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁴

C 07 C 83/10
125/04
125/067
C 07 D 233/60
333/22
333/24
521/00

識別記号

1 0 1

庁内整理番号

7118-4H
6785-4H
6785-4H
7133-4C
8214-4C
8214-4C
8214-4C

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.